

SUEMI SUGAVARA

AÇÃO DO PROPILTIOURACIL E PERCLORATO DE POTÁSSIO
SÔBRE ALGUNS PARÂMETROS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA DO RATO
(ESTUDO REALIZADO COM O EMPREGO DO ^{125}I)



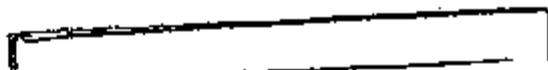
*Tese apresentada à Faculdade
de Medicina Veterinária e
Zootecnia da Universidade de
São Paulo para obtenção do
título de "Mestre em Ciências"*

Orientador: Prof. Dr. Wilian Nicolau

Prof. Dr. William Nicolau
Orientador

Prof. Dr. Metry Bacila
Coordenador

Prof. Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni
Diretor do Instituto de Energia Atômica de São Paulo
e Chefe da Divisão de Radiobiologia (IEA)



a meus país

*A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram
para a realização deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos.*

ÍNDICE

	<u>Página</u>
1. INTRODUÇÃO.	1
1.1 - Síntese do hormônio tireoídiano	1
1.2 - Hormônios tireoídianos circulantes.	2
1.3 - Iodoproteínas tireoídianas.	3
1.4 - Biossíntese de tireoglobulina	4
1.5 - Compostos antitireoídianos e sua ação sobre a síntese de iodoproteínas	7
1.5.1 - Compostos antitireoídianos.	7
1.5.2 - Influência do perclorato sobre a glândula tireóide.	8
1.5.3 - Influência do propiltiouracil sobre a síntese dos hormônios tireoídianos e sobre as proteínas iodadas da glândula tireóide.	9
1.6 - Propósito do trabalho	11
2. MATERIAIS E MÉTODOS	13
2.1 - Material biológico.	13
2.2 - Determinação de peso da tireóide.	15
2.3 - Determinação de captação tireoídiana.	15
2.4 - Determinação de iodemia protéica.	15
2.5 - Determinação percentual dos componentes iodados radioativos do soro	16
2.5.1 - Preparação da coluna de gel Sephadex.	16
2.5.2 - Separação dos compostos iodados do soro	17
2.6 - Extração das proteínas solúveis da tireóide	17
2.7 - Determinação de teor protéico	19
2.8 - Determinação percentual de iodoproteínas por ultracentrifugação em gradiente de sacarose.	20
2.8.1 - Gradiente de sacarose	20
2.8.2 - Ultracentrifugação	21
2.9 - Métodos estatísticos	22

	<u>Página</u>
2.10 - Substâncias químicas e soluções.	22
2.11 - Dietas.	23
3. RESULTADOS.	24
3.1 - Pêso das tireóides.	24
3.2 - Captação de ^{125}I	27
3.3 - Iodemia protéica.	29
3.4 - Determinação de teor protéico	31
3.5 - Cromatografia do sêro em Gel Sephadex	31
3.6 - Ultracentrifugação em gradiente de sacarose	46
4. DISCUSSÃO	61
5. CONCLUSÕES.	66
5.1 - Pêso da tireóide.	66
5.2 - Níveis de captação de ^{125}I	66
5.3 - Proteínas iodadas	66
5.4 - Níveis de iodotironinas radioativas	67
6. SUMÁRIO	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
APÊNDICE	75

1. INTRODUÇÃO

A glândula tireóide sintetiza e libera tiroxina e triiodotironina que têm grande influência nos diversos processos metabólicos do organismo. Diferentemente dos demais órgãos endócrinos, a tireóide armazena os seus produtos de secreção como proteína precursora, a tireoglobulina. Dentro das moléculas precursoras da tireoglobulina, os resíduos de tirosina são iodados para formar monoiodotirosina e diiodotirosina que se acoplam para dar origem às iodotironinas.

O iôdo necessário para transformar tirosina em iodotirosina pode ser ingerido na forma de iodeto, iôdo elementar ou na forma de iôdo orgânico. A maioria do iôdo elementar e do iôdo orgânico é reduzida à forma de iodeto durante o processo da digestão e de absorção e aparece no plasma, como iodeto inorgânico. Apesar do iodeto plasmático ser excretado também pela saliva, glândula mamária, estômago e parte do intestino delgado, a maior parte é excretada pelo rim ou concentrada pela tireóide.

Cerca de 90% do iôdo do corpo humano estão na glândula tireóide, principalmente como iodeto orgânico, a tireoglobulina.

1.1 - Síntese do hormônio tireoidiano

A formação da tiroxina (T_4) e da triiodotironina (T_3) origina-se de uma sequência de reações que ocorre na molécula de pré-tireoglobulina sob o controle da tireotrofina (TSH) da pituitária.

* O presente trabalho foi realizado na Divisão de Radiobiologia do Instituto de Energia Atômica de São Paulo.

Abreviaturas:

MIT = monoiodotirosina, DIIT = diiodotirosina, T_3 = triiodotironina, T_4 = tiroxina, PPT = propiltiouracil, TSH = tireotrofina, Tris = tris (hidroximetil) amino-metano, i.p. = intraperitoneal, PBI = Protein binding iodine, cps = contagens por minuto e \downarrow NH_4OH → níveis onde o elemento foi substituído por NH_4OH .

A tireoglobulina, uma glicoproteína com peso molecular aproximadamente de 660.000, sintetizada nas células foliculares e armazenada dentro dos folículos como colóide, age como um reservatório de hormônios tireoidianos. Esta tireoglobulina contém cerca de 115 resíduos de tirosina que são iodados durante e ou depois da síntese completa de sua molécula protéica.

Na formação dos hormônios tireoidianos entram as seguintes etapas:

1. Iodação dos resíduos de tirosina para formação de monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). Por meio de peroxidases, o iodato é oxidado a iôdo após o que, há uma iodação espontânea das moléculas acessíveis de tirosinas da(s) pré-tireoglobulina(s). Postula-se que esse processo de iodação ocorra na proximidade ou na superfície das células foliculares da tireóide conduzindo à formação, quando há ingestão normal de iôdo, de igual número de resíduos de DIT e MIT na tireoglobulina.

2. Reação de acoplamento entre os resíduos de iodotirosinas. Moléculas de MIT e DIT apropriadamente situadas, sofrem uma reação de acoplamento dando origem a T_3 ou T_4 . A natureza dessa reação ainda não está bem esclarecida mas, possivelmente não depende de atividade enzimática. A localização espacial de MIT e DIT é extremamente importante nesse acoplamento, já que ocorre aceleração tanto na taxa da iodação como na do acoplamento quando há ruptura na estrutura terciária da tireoglobulina.

3. Liberação dos hormônios tireoidianos da tireoglobulina. Nas células epiteliais da tireóide, por meio de enzimas hidrolíticas, a tireoglobulina sofre degradação liberando os aminoácidos T_3 , T_4 , DIT e MIT. As iodotirosinas são desalogenadas nas células do folículo e as iodotirosinas são excretadas junto aos capilares parafoliculares juntamente com quantidades mínimas de tireoglobulinas e iodotirosinas.

1.2 - Hormônios tireoidianos circulantes

A quantidade de hormônio livre circulante no plasma é menos

do que 1/2.000 do total circulante sendo que o restante acha-se ligado às proteínas plasmáticas. Entre as proteínas transportadoras há uma fração globulínica eletroforéticamente localizada entre α_1, α_2 (TBG*), a pré-albumina (TBPA**) e albumina cada qual transportando, respectivamente, cerca de 60%, 30% e 10% de tiroxina existente no plasma.

A quantidade de iodo hormonal circulante é cerca de 3 a 7 $\mu\text{g}/100$ ml sendo que a maioria se encontra na forma de T_4 e cerca de 0,3 $\mu\text{g}/100$ ml na de T_3 .

1.3 - Iodoproteínas tireoidianas

Na glândula tireóide, cerca de 90 a 95% de iodo orgânico está no colóide como molécula de tireoglobulina, cerca de 5 a 10% se encontram insolúveis nas partículas celulares, na mitocôndria, na fração microsomial e em material particulado intimamente associado com os núcleos celulares.

Em 1957, Shulman e colaboradores⁽⁴⁸⁾, analisando o iodo de tireóide normal de porco, obtiveram dados que sugeriam a existência de uma proteína mais solúvel do que a tireoglobulina. Esta se encontrava presente em pequena quantidade e a sua obtenção foi resultado de repetidas precipitações salinas. Determinando-se o seu coeficiente de sedimentação em ultracentrifugação encontraram ser de, aproximadamente, 4S e denominaram-na de tireoalbumina. Mais tarde, em 1959, Robbins e colaboradores^(40,41) estudando a solubilidade de iodoproteínas da tireóide de várias espécies animais em tampão fosfato, encontraram cerca de 1,7% de iodoproteína mais solúvel do que a tireoglobulina em tireóide de carneiro e cerca de 4% na do homem. Essa iodoproteína estava ausente nas tireóides provenientes de ratos.

Salvatore⁽⁴³⁾, em 1965, estudou as iodoproteínas solúveis da tireóide de 15 espécies animais. Após ultracentrifugação em gradiente

* Thyroxine binding globulin

** Thyroxine binding pre-albumin

de sacarose notou que o componente 19S, a tireoglobulina, estava presente em todas as espécies animais estudadas e se constituía quantitativamente no principal componente iodoprotéico. O componente 12S, citado por Seed e Goldberg⁽⁴⁵⁾ como precursora da tireoglobulina, estava presente nos vertebrados inferiores e em dois mamíferos estudados: cobaia e coelho. No primeiro, esta proteína foi encontrada na proporção de 15% do total enquanto que, no segundo, apenas traços foram detectados. O componente 27S estudado por Salvatore⁽⁴⁴⁾ em 1965, estava presente em todas as espécies, exceto nos equinos, na proporção de 3 a 17% do total. Notou também que dentro da mesma espécie, a proporção relativa de 27S estava ligada com a morfologia da glândula. Assim, folículos pequenos, pobres em colóide, eram possuidores de grande quantidade de proteína 27S. O peso molecular desta proteína era de aproximadamente $1,2 \times 10^6$ e foi verificado ter composição semelhante à da tireoglobulina. Ela foi considerada como sendo um dímero da tireoglobulina (19S) ou uma proteína composta de quantidades equimoleculares de 19, 12, 6S; a proteína 12S metade e a 6S, 1/4 da molécula de tireoglobulina^(6,56).

Em 1968, Thomson e Goldberg⁽⁵⁵⁾ evidenciaram a presença de uma proteína mais pesada do que a 27S. Esta estava presente em tireóide de ratos tratados com ou propiltiouracil, ou perclorato de potássio ou então mantidos sob dieta pobre em teor de iodo. Sugeriram que, talvez, essa proteína, de coeficiente de sedimentação de 32S, representa agregado de tireoglobulina.

1.4 - Biossíntese de tireoglobulina

A tireoglobulina é uma glicoproteína iodada solúvel que mostra grande armazenamento de hormônios tireoidianos, T_3 e T_4 . O seu coeficiente de sedimentação é de 19S (peso molecular cerca de 660.000) e a sua estrutura, provavelmente, consiste de duas diferentes cadeias peptídicas^(14,27).

Edelhoeh^(12,13) observou que a tireoglobulina pode ser dissociada em duas moléculas de 12S quando tratada com detergente ou elevan-

do-se o pH acima de 7.

Há controvérsias quanto aos produtos originados na redução completa, por meio de mercaptol, das ligações sulfidrílicas da tireoglobulina. Assim, para De Cromburghe⁽⁸⁾ que trabalhou com tireóide de bezerro formar-se-iam quatro cadeias peptídicas com peso molecular de cerca de 165.000 com coeficiente de sedimentação entre 3-8S. Para Pierce⁽³⁶⁾ que trabalhou com tireoglobulina humana, a referida redução resultaria na obtenção de 6 cadeias peptídicas com peso molecular entre 110.000 a 125.000. Lissitzky⁽²⁶⁾ obteve 8 cadeias com peso molecular de cerca de 80.000 trabalhando com tireoglobulina de carneiro.

Cada molécula de tireoglobulina contém 8 a 10% de carboidratos que consistem de, aproximadamente, 300 resíduos de monossacáridos, distribuídos em cerca de 23 unidades de oligossacáridos de dois tipos⁽⁵¹⁾. Um dos tipos contém somente manose e N-acetilglucosamina na proporção de 5:1. O outro, contém manose, galactose, N-acetilglucosamina, ácido siálico e fucose na proporção de 3:5:4:2:1, respectivamente. Esse último possui uma estrutura ramificada, composta de várias cadeias de oligossacáridos em cujas terminais está ligado um resíduo de ácido siálico ou fucose. Este se une a uma galactose que por sua vez se liga a um grupo N-acetilglucosamina⁽⁵¹⁾.

A relação exata entre os grupos de carboidratos e as sub-unidades de tireoglobulina não está bem esclarecida, mas, provavelmente, o tipo de ligação mais importante entre essas duas cadeias é feito através do ácido aspártico.

A biossíntese da tireoglobulina foi investigada inicialmente, "in vitro", por Seed e Goldberg em 1963 usando fragmentos de tireóide de carneiro. Observaram que, antes de se notar qualquer radioatividade na tireoglobulina, os aminoácidos radioativos são incorporados, inicialmente, nas frações de proteínas caracterizadas como 12S e 3-8S. Após um período de latência de 20 minutos, esta aparecia na região de tireoglobulina como pico 17-18S^(45,47). Observações semelhantes têm sido verificadas por outros autores que trabalharam com tireóide de ratos, "in vitro"^(28,29), e de cobaias e de ratos, "in vivo"^(36,26,51). O comportamento imunológico das proteínas 17-18S assim como a sua solubilidade e

sua capacidade de dissociar-se, reversivelmente, em moléculas de 12S é idêntico ao da tireoglobulina. Esta proteína, marcada com aminoácido radioativo, pode ser transformada em 19S por meio de iodação⁽³⁴⁾. A 19S obtida, comporta-se da maneira idêntica à tireoglobulina tanto do ponto de vista químico como por sua ação fisiológica^(6,34,55). Devido a esse fato, Nuñez⁽³⁴⁾ considerou a proteína 17-18S como uma forma menos iodada de tireoglobulina.

Nas pesquisas com aminoácidos radioativos, tanto "in vivo" quanto "in vitro", nota-se que a atividade da 12S decresce com o tempo enquanto que o inverso ocorre com a proteína 17-18S^(6,45,55).

Seed e Goldberg⁽⁴⁵⁾ observaram que quando se incubam as frações 12S e 3-8S radioativas com tireoglobulina não radioativa, ocorria a transferência dessa atividade para a última, presumivelmente, por meio de uma troca de sub-unidades. Esta observação levou a crer que as proteínas 12S são precursoras da tireoglobulina e têm como peso molecular a metade do valor encontrado para a tireoglobulina.

A fração 3-8S, provavelmente, contém um outro precursor da tireoglobulina com 1/4 do seu peso molecular e cujo coeficiente de sedimentação seria de 5S⁽⁵⁷⁾.

Recentemente, Charlwood⁽⁷⁾ estudando as sub-unidades da tireoglobulina de porco, observou que a fração 12S, obtida por redução com guanidina, uréia ou sal sódico de duodecíl sulfato, não se mostrava homogênea quando se fazia uma gel filtração em Sephadex G-200. Isto levou-o a concluir que há mais de uma espécie de proteína 12S.

Quanto à síntese de carboidratos da tireoglobulina, Spiro e Spiro⁽⁵¹⁾ fizeram um estudo "in vitro" com fragmentos de tireóide de bezerro e com glicose contendo ¹⁴C. Concluíram que a formação de carboidrato é precedida da síntese da fração peptídica e, também, que sua síntese podia ocorrer pela ligação dos resíduos de monossacáridos.

Em 1969, Herscovics⁽²¹⁾ demonstrou que a manose contendo ¹⁴C é incorporada na sub-unidade da tireoglobulina no momento de sua síntese enquanto que a galactose é incorporada cerca de 30 minutos depois, quando já havia formação de tireoglobulina não iodada (17-18S).

1.5 - Compostos antitireoidianos e sua ação sobre a síntese de iodoproteínas

1.5.1 - Compostos antitireoidianos. Drogas antitireoidianas compreendem um grande número de agentes químicos que tem em comum a propriedade de inibir a síntese dos hormônios tireoidianos. Como consequência do decréscimo da formação de hormônios haverá uma diminuição no nível de T_3 e T_4 no sangue provocando assim a maior liberação de tireotropina. Esta, terá como função, estimular o crescimento da tireóide a fim de torná-la mais eficiente. De acordo com a dose do composto antitireoidiano administrado, a hiperplasia glandular poderá, eventualmente, contornar esse problema levando à produção normal do hormônio.

As drogas antitireoidianas podem ser classificadas em grupos de acordo com o seu provável mecanismo de ação:

a) substâncias que interferem na concentração do iodo pelas células tireoidianas. Existem certos ânions monovalentes com comportamento semelhante ao iodeto na série de Hofmeister; parece que esses ânions interferem por inibição competitiva. Neste grupo citam-se os tiocianatos e percloratos;

b) substâncias que inibem a organificação do iodeto. Neste grupo estão as tionamidas e derivados da anilina. Estes compostos podem agir nas diversas etapas de formação da T_3 e T_4 e, em ordem de sensibilidade em relação a estes compostos podem ser consideradas as seguintes etapas:

- 1) acoplamento das duas moléculas de tirosina para formação de T_3 e T_4
- 2) iodação de moniodotirosina
- 3) iodação da tirosina

Entre as tionamidas, o propiltiouracil, que tem na sua estrutura o grupo $S=C \begin{matrix} \nearrow N^+ \\ \searrow N^- \end{matrix}$ característico das tiouréias, exhibe potência superior ao tiouracil. A atividade relativa das tiocarbamidas varia dentre as diferentes espécies animais. Assim, o propiltiouracil é 11 vezes mais

potente quando administrado em ratos;

c) substâncias que inibem a liberação do hormônio tireoidiano. Estes agem inibindo a hidrólise da tireoglobulina ou a secreção da tiroxina na corrente sanguínea. Os únicos compostos conhecidos que exercem essa ação são os iodetos.

1.5.2 - Influência do perclorato sobre a glândula tireóide.

Em 1952, Wyngaarden e colaboradores⁽⁵⁸⁾ estudando certos ânions monovalentes cujo comportamento é semelhante ao iodeto na série de Hofmeister, chegou a conclusão de que o perclorato, junto com outros ânions como cloreto, periodato, iodato, etc., agiam igualmente ao tiocianato inibindo a concentração do iodeto e provocando a descarga deste íon da glândula de ratos tratados cronicamente com propiltiouracil. O perclorato mostrava-se mais ativo de todos, sendo 10 vezes mais potente que o tiocianato. Posteriormente, estendendo o estudo com relação ao perclorato no homem⁽⁵²⁾ chegaram a conclusão que o efeito nele provocado era semelhante ao do tiocianato, sem que o seu mecanismo de ação fosse necessariamente o mesmo como foi verificado posteriormente por Alexander⁽¹⁾ e Anbar e colaboradores⁽³⁾. Assim, em 1961, Pastan⁽³⁸⁾ estudando células isoladas da tireóide, mostrou que o perclorato, diferentemente dos tiocianatos, não possui efeito na iodação dos compostos orgânicos, fato já verificado em 1959 por Richards e Ingbar⁽³⁹⁾ quando estudavam a ação de perclorato de potássio e propiltiouracil na biossíntese de hormônios tireoidianos em glândula de ratos.

Estudos feitos por Mayberry e Astwood⁽³²⁾ mostraram que o perclorato não causa mudança na proporção da quantidade normal de aminoácidos (MIT, DIT, T₃ e T₄) em hidrolisado de tireóide.

Anbar e colaboradores⁽³⁾ trabalhando com perclorato de potássio radioativo (³⁶Cl), mostraram que essa substância não sofre degradação metabólica na tireóide e é excretada na forma como é administrada, fato que exclui a possibilidade de sua participação em reações de oxirredução. Levando em conta que íons iodeto e perclorato possuem dimensões muito próximas, admitem que o perclorato pode competir com iodeto no mecanismo de captação efetuado pela tireóide.

Guérios e Cintra⁽¹⁸⁾, em 1961, utilizando a associação de propiltiouracil e perclorato de potássio em pacientes com bócio difuso tóxico, notaram que apesar de mais rápida compensação da tireotoxicose, a hiperplasia glandular resultante não era superior àquela observada quando do uso isolado do propiltiouracil. Posteriormente, Alexander e Wolf⁽²⁾, em 1965, verificaram que quando se administra perclorato de potássio conjuntamente com PTU nota-se ação antibociogênica do perclorato de potássio, impedindo sensivelmente o aumento do volume glandular provocado por propiltiouracil em ratos.

O perclorato parece não ter influência na incorporação de leucina radioativa durante a síntese da tireoglobulina e de suas sub-unidades em ratos⁽⁵⁵⁾. O perclorato provoca o aparecimento de proteína 32S quando administrado durante 3 semanas em ratos⁽⁵⁵⁾.

1.5.3 - Influência do propiltiouracil sobre a síntese dos hormônios tireoidianos e sobre as proteínas iodadas da glândula tireóide. Desde os meados da década de 1940 sabe-se que o propiltiouracil e outras drogas antitireoidianas inibem a organificação do iodo conduzindo a uma redução do iodo total da tireóide⁽⁴⁾. Muitas pesquisas foram realizadas a fim de elucidar a maneira pela qual agem esses antitireoidianos.

Slingerland e colaboradores⁽⁵⁰⁾ alimentando ratos com pequena quantidade de propiltiouracil observaram que a captação de ^{131}I pela tireóide aumentava. A proporação de T_4 marcado, presente no hidrolisado de tireóide, sofria uma queda enquanto que a razão MIT/DIT sofria um acréscimo e o peso do órgão permanecia inalterado.

Alguns anos depois, Yamada e Schichijo⁽⁵⁹⁾ e Greer e colaboradores⁽¹⁷⁾ observaram um aumento no peso de tireóide comparativamente aos contrôles quando os ratos eram submetidos a uma dieta pobre em iodo nas adicionada de propiltiouracil ou de metiltiouracil. Esse fenômeno ocorria com PBI* plasmático normal e era acompanhado de aumento ou de ligeira queda na captação de ^{131}I após 24 horas.

* Protein binding iodine.

Em 1963, Lang e Premachandra⁽²⁵⁾ trabalhando com ratos, verificaram que o PTU diminuía a velocidade de degradação da tiroxina, interferindo, possivelmente, no metabolismo dos tecidos periféricos. Verificaram também que quando o PTU era administrado a ratos tireoidectomizados, mantidos com T_4 , o PBI aumentava a um nível superior ao normal. Estes dados levaram os referidos autores a sugerir que PTU tem o poder de alterar o efeito supressivo do hormônio tireoideano sobre a pituitária e também de modificar a ação calorigênica do T_4 .

A influência do PTU no metabolismo intratireoideano do iodo foi estudada por Mayberry e Astwood⁽³²⁾. Trabalhando com ratos, mostraram que o PTU produz uma redução relativa de T_4 nos hidrolisados de tireóides. Isto foi interpretado como interferência do PTU na iodação inicial dos resíduos tirosínicos dentro da molécula de tireoglobulina como também no acoplamento das MIT e DIT para formação de T_3 e T_4 ^(32,37,39).

Experiências realizadas em cães submetidos a prolongado tratamento com PTU, levaram Roche e colaboradores⁽⁴²⁾ à descoberta de uma iodoproteína solúvel em 70% de sulfato de amônio saturado. Essa proteína tinha mobilidade eletroforética diferente da tireoglobulina. Mais tarde, Deltour e Bekaert⁽¹¹⁾ verificaram que a tireoglobulina de glândula de ratos tratados com PTU tinha uma mobilidade ligeiramente menor do que a de ratos normais. Estudos feitos com tumores de tireóide produzidos por tiouracil⁽⁴¹⁾ conduziram à descoberta de uma iodoproteína (denominada de S-1), cuja mobilidade eletroforética era próxima da albumina e se sedimentava como componente 4S na ultracentrifugação. A 19S surgia em menor quantidade. Esses dados levaram Perelmutter e colaboradores⁽³⁵⁾ a estudarem a ação do tiouracil sobre as proteínas da tireóide quando administrado em períodos de tempo diferentes (2, 7, 14, 21 e 28 dias). Nesse estudo, notaram que havia grande decréscimo no componente 19S com concomitante aumento de 3S e alterações nas concentrações de proteína 11S dependendo do tempo de administração do antitireoideano.

Djurdjevic e colaboradores⁽¹⁰⁾ ao estudarem a ação do propiltiouracil e metiltiouracil sobre as iodoproteínas de tireóide de cobaias notaram efeito semelhante ao do encontrado para o tiouracil. A queda da fração 19S seguida de um concomitante aumento das frações 3-8S e

12S se pronunciava à medida que aumentava o tempo de administração e a dose do antitireoidiano.

Nos estudos feitos por Thomson e Goldberg⁽⁵⁵⁾ sobre a biossíntese de tireoglobulina e de suas sub-unidades, foi verificado que após a administração de PTU por 3 semanas, em ratos, o pico predominante era de 3-8S, com aparecimento de um pico correspondente a fração 12S. O pico da fração 19S aparecia ligeiramente deslocado para a região das frações 17-18S. O componente 27S estava ausente e verificava-se a presença de proteínas com coeficiente de sedimentação mais elevado, correspondente a 32S.

1.6 - Propósito do trabalho

É fato sabido que as ações do perclorato de potássio e do propiltiouracil são fundamentalmente diferentes no que diz respeito ao bloqueio da função tireoidiana, como já foi discutido na introdução do trabalho.

O reflexo destas ações tem sido estudado tanto do ponto de vista das diferenças de respostas hiperplásicas do tecido tireoidiano como dos componentes iodoprotéicos da glândula. Com respeito à administração do propiltiouracil tem sido verificado que ele induz a uma menor formação de proteínas 18-19S (tireoglobulina) e um aumento das frações mais leves⁽¹⁰⁾. Além disso, se descreveu o aparecimento de uma proteína de peso molecular bem mais elevado que corresponde na ultracentrifugação à 32S⁽⁵⁵⁾. Quanto às alterações iodoprotéicas decorrentes da administração do $KClO_4$, a literatura é escassa em investigações. Thomson e Goldberg⁽⁵⁵⁾ observaram, usando o método da ultracentrifugação em gradiente de sacarose, que o $KClO_4$ produzia efeito semelhante ao do propiltiouracil sobre a síntese de proteínas tireoidianas.

O presente trabalho se propõe a investigar mais permenorizadamente as alterações que ocorrem pela administração de $KClO_4$, e compará-las com as obtidas com a administração de PTU, tanto do ponto de vista da hiperplasia glandular resultante como das alterações que ocorrem

nos níveis de captações, nas iodoproteínas solúveis e nos hormônios circulantes, empregando o Iodo-125.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 - Material biológico

Foram usados ratos fêmeas de raça Wistar mantidos sob dieta normal no Instituto de Energia Atômica de São Paulo, com 4 a 5 meses de idade e seus pesos oscilando entre 150 e 250 g. Separados em 12 lotes de 10 a 13 animais, receberam propiltiouracil ou perclorato de potássio por via oral ou intraperitoneal durante diferentes períodos.

Segundo a via de administração foram separados dois grupos:

Grupo A) constituído de 9 lotes que, alimentados normalmente no decorrer da experiência, receberam perclorato de potássio ou propiltiouracil ou solução fisiológica intraperitonealmente. Esse grupo foi subdividido em 3 subgrupos:

a) três lotes que receberam perclorato de potássio em doses diárias de 10 mg/100 g de peso corpóreo. A cada lote a droga foi administrada durante períodos diferentes de 7, 21 e 28 dias;

b) três lotes que receberam, diariamente, propiltiouracil na dose de 3 mg/100 g de peso corpóreo. A cada lote a administração da droga foi feita durante períodos de tempos diferentes (7, 21 e 28 dias);

c) três lotes controles nos quais foram administrados somente solução fisiológica durante os mesmos períodos de tempos que os subgrupos anteriores.

Grupo B) constituído de três lotes, receberam as mesmas drogas do grupo anterior por via oral, incluídos na própria alimentação. Este grupo também foi subdividido em três subgrupos:

a) animais que receberam propiltiouracil na dose de 0,02% na dieta⁽⁴⁶⁾. Os ratos foram alimentados, "ad libidum", durante 7 dias. Assim cada animal ingeriu cerca de 4 mg diário de propiltiouracil;

b) animais que receberam perclorato de potássio na dose de 1,25% na dieta⁽⁴⁶⁾. Alimentados, "ad libidum", ingerindo aproximadamen-

te, 250 mg de $KClO_4$, cada um, durante um período de 7 dias;

c) animais que, não recebendo nenhum medicamento na alimentação, serviram de controle para os dois subgrupos anteriores.

Fimdo os períodos de administração das drogas, todos os animais receberam, intraperitonealmente, 40 μCi de ^{125}I por 100 g de peso corpóreo. O traçador administrado, na forma de iodeto de sódio ($Na^{125}I$), era isento de carregador e foi convenientemente diluído com solução fisiológica antes de seu uso. Decorridas vinte e quatro horas da administração do traçador, os animais foram pesados e sacrificados após a obtenção de uma amostra sanguínea por punção cardíaca. Estas amostras sanguíneas destinavam-se à análise do soro em gel filtração (Sephadex G-25) a fim de se determinar as proporções dos componentes iodados radioativos nele existentes e para a determinação da iodemia protéica.

Imediatamente após o sacrifício, dissecou-se a região cervical do animal e extraiu-se os dois lobos da tireóide. Nesta extração tomou-se cuidado para que não houvesse ruptura da cápsula tireoidiana, evitando-se assim perda de material o que poderia falsear a avaliação do peso e da captação de ^{125}I pela glândula. Esses órgãos marcados com ^{125}I foram levados a $4^{\circ}C$ logo após sua retirada, procurando-se manter sempre essa temperatura com auxílio de um banho de gelo.

As tireóides obtidas foram lavadas com solução fisiológica para eliminar excesso de sangue, e pesadas individualmente, numa balança analítica. Em seguida determinou-se a sua atividade radioativa para cálculo dos níveis de captação de ^{125}I . Após essas determinações as tireóides foram processadas para obtenção das iodoproteínas solúveis. Nestes processamentos, obteve-se uma fração solúvel e outra insolúvel. Na primeira fração, a solúvel, foi feito o estudo da composição porcentual de diversas proteínas iodadas cujos coeficientes de sedimentação diferem quando analisadas em ultracentrifugação em gradiente de sacarose. A fração insolúvel, na qual estão as iodoproteínas chamadas particuladas, não foi estudada no presente trabalho.

2.2 - Determinação de peso da tireóide

As tireóides livres de excesso de sangue foram pesadas úmidas numa balança analítica. Os pesos obtidos foram transformados em mg de órgão por 100 g de peso animal.

2.3 - Determinação de captação tireoidiana

Nas tireóides lavadas e pesadas, determinou-se as atividades de ^{125}I em contagens por minuto. Essa determinação foi realizada num contador automático de "poço" dotado de um cristal de iodeto de sódio com tálio como impureza (Automatic Gamma Counting System - Nuclear Chicago Corporation).

Usando-se a mesma solução de $\text{Na } ^{125}\text{I}$ administrada aos animais, preparou-se uma solução padrão com porcentagem conhecida de $\text{Na } ^{125}\text{I}$ em relação a dose injetada. Esta, teve a sua atividade, em c.p.m., determinada no mesmo aparelho, mantendo-se as mesmas características de operação. Tomando-se como base as contagens obtidas nesta última e as contagens dos órgãos, calculou-se as porcentagens relativas de iodo radioativo que se fixou na tireóide 24 horas após a administração da dose traçadora.

2.4 - Determinação de iodemia protéica

A iodemia protéica foi determinada para cada animal dos lotes que receberam drogas durante 7 dias, tanto por via oral como intraperitoneal. O método usado foi o de Barker modificado por Nicolau e colaboradores (33).

2.5 - Determinação percentual dos componentes iodados radioativos do soro

Por gel filtração em Sephadex G-25, foi verificada as porcentagens relativas dos componentes iodados existentes no "pool" do soro sanguíneo de cada lote de animais, vinte quatro horas após a administração intraperitoneal da solução de iodo radioativo. Este "pool" era formado de quantidades iguais de soro de cada animal componente de um lote. Assim, foi usado o método de Jones e Schutz⁽²³⁾ para tal análise. Neste método a coluna de gel é equilibrada com NaOH que permite a liberação de T_3 e T_4 das soroproteínas, às quais se acham ligadas. Fazendo-se eluição com tampão Tris-HCl pH 8,6, as proteínas saem nas primeiras frações e logo após, o iodo livre seguido de iodotirosinas. O T_3 e T_4 permanecem retidos na coluna devido à afinidade exibida pelos polímeros dextran para os componentes fenólicos. Consegue-se a eluição dos hormônios T_3 e T_4 somente por alcalis relativamente concentrados.

2.5.1 - Preparação da coluna de gel Sephadex. Para a etapa de entumescimento o Sephadex G-25 (fino) foi deixado durante vinte e quatro horas em recipiente, contendo, ~10 vezes o seu volume de água destilada. Após esse período, os grãos mais finos foram eliminados por 3 a 4 ressuspensões e decantações sucessivas. O Sephadex assim preparado era vertido numa coluna de vidro de 1,5 cm de diâmetro colocada, cuidadosamente, na posição vertical. Esta tinha a sua parte inferior ligeiramente afilada, onde se adicionava pequena porção de lã de vidro e se adaptava um pedaço de tubo de borracha ligada a uma pipeta de Pasteur. A função de lã de vidro era de evitar vazamento de Sephadex e a lã pinça colocada no tubo de borracha era de regular a velocidade de escoamento do líquido. A altura de gel usada era de 15 cm após o seu empacotamento.

A presença de solução de continuidade na coluna interfere na boa separação dos compostos, portanto, foram tomados os devidos cuidados para que não houvessem formações de bolhas durante o seu preparo.

A velocidade de escoamento do efluente usado foi de 1,2 ml

por minuto. A superfície do gel foi protegida com um disco de papel de filtro para que não ocorresse suspensão de grãos durante a experiência.

Em fluxo contínuo, uma solução de NaOH a 0,015 N foi percolada através da coluna para alcalinizar o Sephadex. Necessitava-se, aproximadamente, uma hora, ou seja, 72 ml da referida solução para que a coluna atingisse o equilíbrio.

2.5.2 - Separação dos compostos iodados do soro. Após a obtenção do equilíbrio, 1 ml de soro era lançado, cuidadosamente, com pipeta, sobre a superfície superior da coluna. Esperava-se até que o soro penetrasse completamente no gel para iniciar a eluição com tampão Tris \times HCl 0,025 M pH 8,6. Com auxílio de um coletor automático de amostras (Arthur Thomas), colhia-se 110 ml de efluente em frações de 5 ml (com Tris HCl eluíam-se as proteínas, iodo livre e as idotirosinas). Os T₃ e T₄ que permaneciam retidos no gel eram eluídas com 120 ml de NH₄OH 2 N.

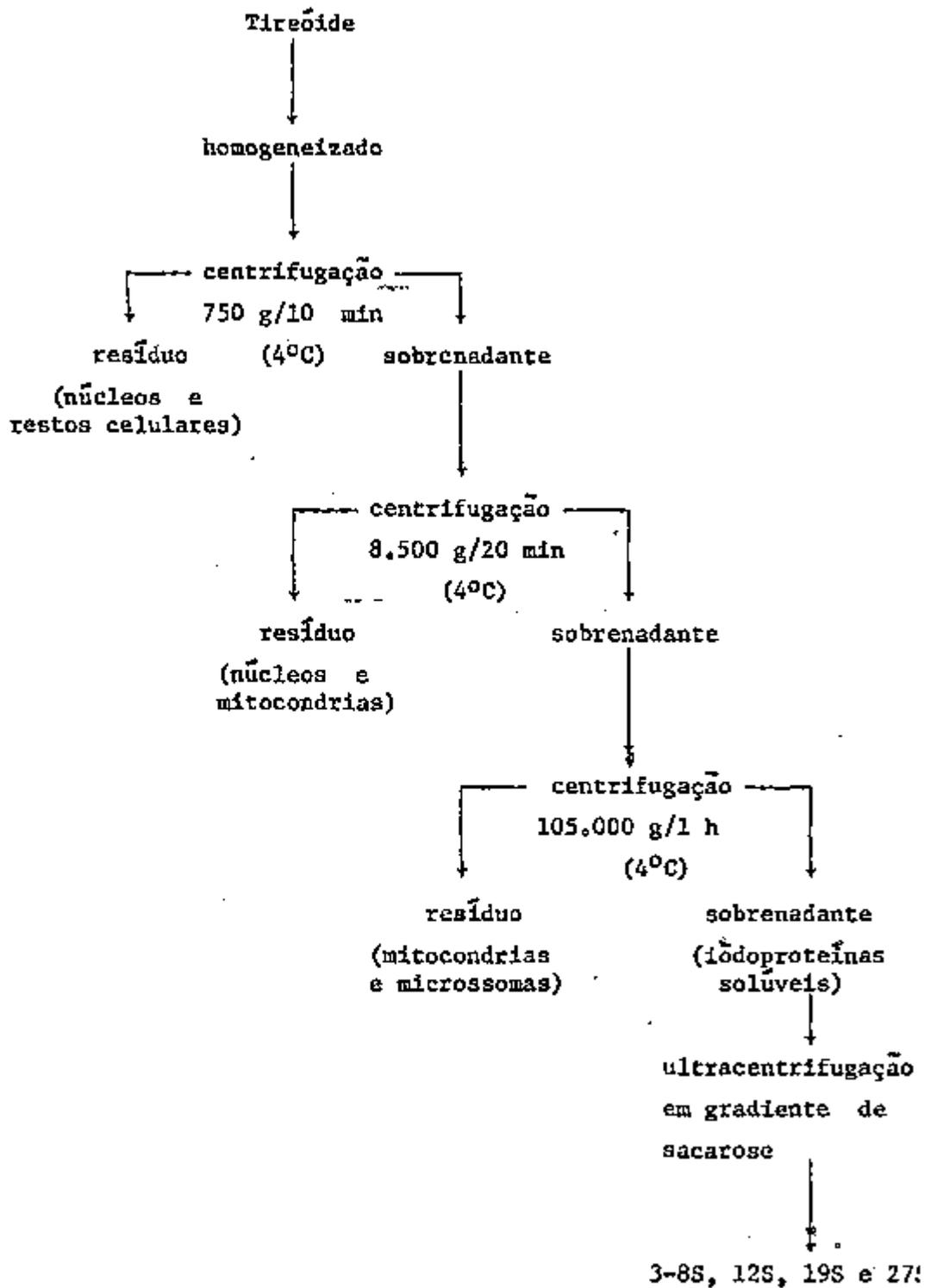
As atividades de ¹²⁵I nas frações foram determinadas no contador de "poço" dotado de um cristal de NaI (Tl) já descrito. Os tempos de contagens variavam de acordo com a atividade a fim de se obter um mínimo de 10.000 contagens o que diminuía o erro estatístico das mesmas.

Obtidas as atividades de cada fração, foram feitos gráficos lançando-se as contagens nas ordenadas e o volume do efluente nas abscissas.

2.6 - Extração das proteínas solúveis da tireóide

Em linhas gerais o processo de separação de iodoproteínas solúveis da tireóide utilizado foi o mesmo usado por DeGroot e Carvalho (9).

As tireóides de cada lote de animais, extraídas vinte e quatro horas após a administração intraperitoneal de iodo radioativo, foram



Representação esquemática do processo de obtenção das iodoproteínas solúveis da tireóide.

reunidas e homogeneizadas com, aproximadamente, 5 ml de solução de cloreto de sódio 0,14 M. O homogeneizado obtido foi submetido a várias centrifugações (representação esquemática do processo na página 18), sendo que cada operação era repetida ressuspensando-se o resíduo com a solução salina; assim, evitavam-se perdas de iodoproteínas solúveis ainda presentes nos resíduos.

A primeira centrifugação foi realizada a 750 g durante 10 min a 4°C numa centrífuga refrigerada (International Portable Refrigerated Centrifuge-Model PR2). Cuidadosamente o sobrenadante (A) foi separado do resíduo e este foi ressuspensado em 2 ml de solução salina. Esta suspensão foi submetida a nova centrifugação, à mesma rotação, mantendo-se as mesmas condições de temperatura e tempo. Obteve-se assim um segundo sobrenadante (B) que foi reunido ao primeiro (A). Esta associação (A+B) continha as proteínas solúveis, os microssomas e as mitocondrias. O resíduo, que foi desprezado, continha os núcleos e os restos celulares.

A combinação de A e B foi centrifugada em uma ultracentrífuga preparativa (Beckman Model L) a 8.500 g por 20 minutos a 4°C. Como nas centrifugações anteriores, o sobrenadante foi separado cuidadosamente do resíduo e este último ressuspensado em 3 ml de solução salina para ser submetido a nova centrifugação nas mesmas condições. O resíduo desta centrifugação que era composto de alguns núcleos e mistura de mitocondrias e microssomas, foi desprezado. O sobrenadante reunido destas duas últimas centrifugações, representando as proteínas solúveis e microssomas, foram centrifugados a 105.000 g por 1 hora a 4°C na mesma ultracentrífuga preparativa. O resíduo contendo microssomas foi desprezado e o sobrenadante obtido, aproximadamente, 10 ml, correspondia às proteínas solúveis da tireóide. Nesta fração foram determinadas as concentrações totais de proteínas existentes para, posteriormente, estudar-se a composição centesimal das diversas iodoproteínas radioativas em análise por gradiente de sacarose.

2.7 - Determinação de teor protéico

O método de Gornall, Bardawill e David modificado⁽⁵⁴⁾ serviu

para determinação da concentração total de proteínas existentes na fração solúvel de proteínas tireoidianas. Usou-se como padrão albumina lío filisada.

2.8 - Determinação porcentual de iodoproteínas por ultracentrifugação em gradiente de sacarose

Na técnica de gradiente de sacarose a amostra a ser estudada era colocada sobre a solução gradiente e submetida à centrifugação. Durante esta operação os materiais com diferentes propriedades de sedimentação se separam uns dos outros. Um pequeno orifício era então feito na parte inferior do tubo da centrífuga e pequenas frações eram coletadas para posteriormente serem analisadas. No presente trabalho, esta análise consistiu na determinação da atividade radioativa de cada fração.

2.8.1 - Gradiente de sacarose. O aparelho usado para preparar o gradiente linear de sacarose foi o mesmo utilizado por Martin⁽³¹⁾, consistindo de duas câmaras interligadas onde se colocavam volumes iguais de soluções de sacarose com densidades diferentes. A solução com maior densidade era colocada numa das câmaras que continha uma abertura de saída de líquido e a de menor densidade na outra câmara. Pela abertura de saída, colhia-se a solução diretamente em um tubo de centrífuga. A solução obtida desta maneira fornecia um gradiente onde a densidade era maior na sua parte inferior e diminuía gradativamente à medida que atingia a sua parte superior até que se igualava com a solução de menor densidade. A câmara contendo a abertura de saída era constantemente homogeneizada por meio de uma alça de platina com movimento rotativo.

Os gradientes do presente trabalho foram preparados com solução de sacarose a 25% e a 10% em tampão Tris HCl pH 7,6 mantidas a 40°C. O volume colocado em cada câmara era de 2,3 ml e o gradiente de densidade foi colhido em tubo de centrífuga de nitrato de celulose (1,3cm x 5,1cm).

2.8.2 - Ultracentrifugação. Após o preparo, os gradientes eram mantidos a 4°C durante 15 a 16 horas antes de se colocar a amostra sobre a sua superfície. Esta, num volume de 0,1 ml, era depositada cuidadosamente a fim de se evitar formação de bolhas e distúrbios no gradiente. Observava-se uma nítida separação entre a solução de proteínas e a solução de sacarose que permanecia distinta durante alguns minutos, requeridos para que os tubos fossem colocados no rotor da ultracentrífuga, (Ultracentrífuga Beckman Model L - Rotor SW 39 L).

O volume total da amostra do gradiente de sacarose, era aproximadamente de 4,65 ml. O sistema era centrifugado durante 7 horas, a 39.000 rpm a 4°C.

Terminado o período de centrifugação, os tubos eram retirados cuidadosamente e fixados num suporte. Fazia-se um pequeno orifício, com auxílio de uma agulha fina, na parte inferior do tubo e colhia-se frações de gradiente em tubos de ensaio. O número de frações variavam entre 50 a 60 e nestas adicionava-se cerca de 1 ml de água e suas atividades eram determinadas no mesmo contador de troca automática de amostras usado para leituras das atividades de ^{125}I das frações resultantes da cromatografia em gel filtração de soro. Para minimizar os erros estatísticos de contagens, os tempos de leitura foram diferentes, variando de um minuto para amostras de lote controle e de 10 a 20 minutos para as amostras de lotes experiências. Determinadas as atividades foram construídos gráficos colocando-se as atividades nas ordenadas e as frações nas abcissas.

Preparavam-se sempre 3 gradientes de sacarose que eram centrifugados conjuntamente, sendo que, num deles sempre se colocava uma amostra de proteína de um lote controle. Esta servia para verificar as posições correspondentes de iodoproteínas das amostras de lotes experiências.

As posições dos SS foram calculadas tomando como referência a tireoglobulina, cujo coeficiente de sedimentação é de 19S e que existe em maior proporção em tireóide de ratos normais.

2.9 - Métodos estatísticos

Para verificação dos níveis de significância das diferenças entre as médias obtidas utilizou-se o teste de Student⁽⁵⁾.

2.10 - Substâncias químicas e soluções

As seguintes substâncias químicas e soluções foram empregadas no presente trabalho:

- Sephadex G-25 (fino)
Procedência - Suécia (Pharmacia - Upsala)

- Iôdo-125
Na forma de iodeto de sódio, isento de carregador
Procedência - Alemanha (Hoerchst)
(foi diluído em solução fisiológica a 50 µCi/ml)

- Propiltiouracil (6 n-propil-2-tiouracil)
Procedência - Alemanha (Merck)
(foi preparado à concentração de 0,3%, pH 8,0, em solução fisiológica)

- Perclorato de Potássio
Procedência - E.U.A. (Baker)
(foi preparado a 1% em solução fisiológica)

- Sacarose
Procedência - E.U.A. (Baker)
(foram preparadas a 25% e a 10% em solução tampão Tris HCl (0,05 M) pH 7,5)

- Tampão Tris HCl (0.002 M) pH 8.6

- Hidróxido de Sódio a 0,015 N e a 0,5 N
- Hidróxido de Amônio 2 N
- Ácido Clorídrico 1 N
- Sulfato de Zinco a 10%
- Carbonato de Sódio 2 N
- Sulfato Cérico Amoniacal 0,02 N
- Arsenito de Sódio 0,1 N
- Reativo de Biureto (1,5 g de CuSO_4 + 6,0 g de tartarato de sódio e potássio + 300 ml de NaOH 10% + água destilada q.s.p. 1000 ml)

2.11 - Diets

- 1) Dieta comum (Ração granulada do Moinho Fluminense S/A).
- 2) Dieta com 0,02% de propiltiouracil. Ração granulada finamente triturada acrescida de 20 mg de PTU por 100 g.
- 3) Dieta com 1,25% de perclorato de potássio. Ração granulada finamente triturada na qual foi incorporada 1,25 g de KClO_4 por 100 g.

3. RESULTADOS

Os dados obtidos foram separados nos seguintes tópicos:

3.1 - Pêso das tireóides

3.2 - Captação de ^{125}I

3.3 - Iodemia protéica

3.4 - Determinação de teor protéico

3.5 - Cromatografia do soro em gel¹ Sephadex

3.6 - Ultracentrifugação em gradiente de sacarose

3.1 - Pêso das tireóides

As médias dos pêsos das tireóides calculadas em mg de órgão por 100 g de pêso animal encontram-se na Tabela I e nas Tabelas A-I, A-II, A-III e A-IV do Apêndice. Para os 4 lotes contrôles, as médias foram, respectivamente, de $6,49 \pm 1,01^*$; $7,02 \pm 1,28$; $6,82 \pm 1,25$ e $7,65 \pm 0,91$ mg/100 g de pêso corpóreo. Nos grupos de animais submetidos ao tratamento com KClO_4 , nota-se incremento nas médias em relação aos respectivos contrôles. Assim, os resultados foram de $9,19 \pm 1,81$; $11,48 \pm 1,66$; $12,20 \pm 2,51$ e $14,01 \pm 2,97$ mg/100 g de pêso corpóreo, respectivamente, para os lotes que receberam KClO_4 por 7 dias (via oral), 7, 21 e 28 dias (via intraperitoneal).

O teste t revelou que os incrementos em relação aos lotes contrôles foram estatisticamente significantes ao nível de $P < 0,001$.

No grupo de animais que receberam PTU, houve hiperplasia glan

* Todos os desvios mencionados correspondem a um desvio padrão.

dular mais acentuada do que no grupo em que foi administrado $KClO_4$ (15,74±1,66; 15,99±3,75; 21,07±3,57 e 22,31±3,88 mg por 100 g de pêsso corpóreo, respectivamente, para os seguintes dias de administração de PTU: 7 (via oral), 7, 21 e 28 (via intraperitoneal)).

Aplicando-se o teste t, verificou-se que êsses incrementos em relação aos respectivos lotes contrôles e aos respectivos lotes em que foram administradas doses de $KClO_4$ durante um mesmo período de tempo, foram estatisticamente significantes aos níveis de $P<0,01$ e $P<0,05$.

Na tabela nota-se ainda que, dentro de um mesmo grupo de animais submetidos ao tratamento, ocorreu uma hiperplasia que vai se acentuando à medida que aumenta o tempo de administração da droga antitireoidiana. Assim, para verificar se êsse incremento era estatisticamente significativo, foi aplicado o teste t.

a) No grupo de animais que receberam $KClO_4$, observou-se maior hiperplasia no lote de 7 dias (administração intraperitoneal) em relação ao lote com igual período de tratamento (via oral) com significância a nível de $P<0,01$;

b) a diferença não foi significativa quando se comparou os lotes que receberam a droga por 7 e 21 dias respectivamente;

c) o incremento ocorrido no lote que recebeu a droga por 28 dias em relação ao lote que recebeu por 7 dias (i.p.), mostrou-se altamente significativo ($P<0,01$);

d) para os lotes que receberam perclorato de potássio por 21 e 28 dias, nota-se maior hiperplasia no último, com significância ao nível de $P<0,05$.

Entre os lotes do grupo de animais que receberam PTU, a aplicação do teste t mostrou os seguintes resultados: a) quando da administração da droga por 7 dias, o modo pelo qual ela foi administrada não provocou alteração na intensidade da hiperplasia; b) a hiperplasia glandular no lote que recebeu o PTU por 21 dias em relação ao lote de 7 dias (i.p.), mostrou-se estatisticamente significativo ao nível de $P<0,01$; c) prolongando-se o período de administração da droga para 28 dias, esta provocou um aumento maior no pêsso glandular. Com relação ao lote que

TABELA I

Pêso das tireóides (mg/100 g de pêso) de ratos tratados com $KClO_4$ ou PTU.

Período de administração (dias)	Via de administração	L O T E S		
		Contrôle (mg de tireóide/100 g de pêso)	$KClO_4$ (mg de tireóide/100 g de pêso)	PTU (mg de tireóide/100 g de pêso)
7	oral	6,49±1,01	9,19±1,81	15,74±1,66
7	i.p.	7,02±1,28	11,48±1,66	15,99±3,75
21	i.p.	6,82±1,25	12,20±2,51	21,07±3,57
28	i.p.	7,65±0,91	14,01±2,97	22,31±3,89

*A tabela mostra as médias dos pêsoes das tireóides (mg/100 g de pêso) de lotes de ratos contrôles e de lotes nos quais foram administrados, por diferentes vias, $KClO_4$ ou PTU durante diferentes períodos (administração oral: dieta contendo 1,25% de $KClO_4$ ou 0,02% de PTU durante 7 dias; administração intraperitoneal: doses de 10 mg de $KClO_4$ /100 g de pêso ou 3 mg de PTU/100 g de pêso durante 7, 21 e 28 dias).

recebeu o PTU por 7 dias, este aumento mostrou-se também altamente significativo ($P < 0,001$); d) comparando-se a hiperplasia dos dois últimos lotes, ou seja, tratamento por 21 e 28 dias, nota-se que ocorreu um ligeiro incremento. Este, não se mostrou estatisticamente significativo.

3.2 - Captação de ^{125}I

Na Tabela II e nas Tabelas A-V, A-VI, A-VII e A-VIII do Apêndice, discriminam-se os valores de níveis de captação de ^{125}I , 24 horas após a administração da dose traçadora. Para os lotes controles, esses níveis foram de $8,74 \pm 0,18\%$ e $7,75 \pm 1,13\%$. Nos lotes de animais em que foram administrados os antitireoídianos esses níveis caíram acentuadamente. Assim, foram obtidos os seguintes dados para o grupo que recebeu KClO_4 : $0,07 \pm 0,02\%$; $0,26 \pm 0,21\%$; $1,59 \pm 0,90\%$ e $0,69 \pm 0,36\%$ respectivamente para os lotes que receberam a droga por 7 dias (via oral), 7, 21 e 28 dias (intraperitonealmente). Para o grupo de animais que receberam PTU foram obtidos os seguintes resultados: $0,30 \pm 0,02\%$; $0,42 \pm 0,19\%$; $0,26 \pm 0,12\%$ e $0,24 \pm 0,10\%$, respectivamente, para os lotes que receberam a droga por 7 dias (via oral), 7, 21 e 28 dias (via intraperitoneal). A aplicação do teste t mostra que este decréscimo nos níveis de captação destes grupos em relação ao grupo controle, são altamente significantes ($P < 0,01$).

Na tabela nota-se ainda, uma diferença nos níveis de captação entre lotes que receberam, durante um mesmo período, diferentes drogas. Para verificar se essas variações são decorrentes da droga, foi também aplicado o teste t: a) nos lotes que receberam as drogas por via oral, o maior decréscimo ocorrido naquêles que recebeu o KClO_4 mostrou-se estatisticamente significativo ($P < 0,01$); b) nos lotes que receberam as drogas por via intraperitoneal durante 7 dias, o decréscimo maior naquêles que recebeu KClO_4 mostrou-se, igualmente significativo ($P < 0,001$); c) nos lotes com tratamento durante 21 dias (intraperitonealmente), nota-se que o lote de animais que receberam PTU houve um decréscimo maior e estatisticamente significativo ($P < 0,01$); d) nos lotes que receberam os antitireoídianos durante 28 dias (i.p.), o decréscimo maior sofrido pe-

TABELA II

Níveis de captação de ^{125}I de ratos tratados com KC10_4 ou PTU.*

Período de administração (dias)	Via de administração	L O T E S		
		Contrôle captação de ^{125}I (%)	KC10_4 captação de ^{125}I (%)	PTU captação de ^{125}I (%)
7	oral	8,74±0,18	0,07±0,02	0,30±0,02
7	i.p.	7,75±1,13	0,26±0,21	0,42±0,19
21	i.p.	-	1,59±0,90	0,26±0,12
28	i.p.	-	0,69±0,36	0,24±0,10

*A tabela mostra as médias dos níveis de captação tireoídiana de ^{125}I , 24 horas após a administração de 40 μCi de $^{125}\text{I}/100$ g de peso, em ratos contrôles e em ratos nos quais foram administrados, por diferentes vias, KC10_4 ou PTU durante diferentes períodos (administração oral: dieta contendo 1,25% de KC10_4 ou 0,02% de PTU, durante 7 dias; administração intraperitonal: doses de 10 mg de $\text{KC10}_4/100$ g de peso ou 3 mg de PTU/100 g de peso durante 7, 21 e 28 dias).

lo lote que recebeu PTU mostrou-se altamente significativa ($P < 0,001$).

Pela tabela, verifica-se ainda que há uma variação de captação dentro do mesmo grupo, quando se consideram os períodos de administração da droga. Assim, para o grupo de animais que receberam $KClO_4$: a) o decréscimo maior ocorrido no nível de captação do lote que recebeu a droga por via oral em comparação com o lote que a recebeu por via intraperitoneal durante 7 dias, mostrou-se estatisticamente significativa ao nível de $P < 0,01$; b) o incremento ocorrido no lote que recebeu a droga por 21 dias, comparado ao lote que recebeu a droga por 7 dias (via intraperitoneal) mostrou-se estatisticamente significativa ($P < 0,001$); c) nos lotes que receberam $KClO_4$ por 7 dias e 28 dias (via intraperitoneal), verifica-se que o nível de captação do último é significativamente maior do que no primeiro ($P < 0,01$); d) nos lotes que foram submetidos ao tratamento por 21 e 28 dias (via intraperitoneal), verifica-se que o nível de captação do primeiro é maior do que no segundo. Aplicando-se o teste t, esta diferença mostrou-se estatisticamente significativa ao nível de $P < 0,01$.

No grupo de animais que receberam PTU nota-se que a queda no nível de captação vai-se acentuando à medida que se aumenta o tempo de administração da droga. Aplicando-se o teste t, os resultados foram os seguintes: a) para os lotes que receberam o antitireoídiano por 7 dias (via oral e intraperitoneal), o decréscimo maior ocorrido no lote que recebeu a droga por via oral, não mostrou significância ($0,1 > P > 0,05$); b) nos lotes que receberam o PTU por 7 dias e 21 dias intraperitonealmente, o decréscimo ocorrido no lote com período mais longo de administração mostrou-se estatisticamente significativa ($P < 0,01$); c) o decréscimo ocorrido no lote com 28 dias de administração, comparado com lote de 7 dias, mostrou-se também estatisticamente significativa ($0,02 > P > 0,01$); d) o ligeiro decréscimo observado no lote de 28 dias de administração de PTU, quando analisado estatisticamente, não mostrou significância alguma.

3.3 - Iodemia Protéica

Os níveis de iodemia protéica encontrados nos sêros de ani-

TABELA III

Iodemia Protéica de ratos tratados com $KClO_4$ ou PTU durante 7 dias.*

Via de administração	Iodemia Protéica ($\mu\text{g}/100$ ml de sôro)		
	L O T E S		
	Contrôle	$KClO_4$	PTU
oral	$3,1 \pm 1,0$	$3,0 \pm 0,7$	$3,0 \pm 0,3$
i.p.	-	$3,3 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,5$

*A tabela mostra as médias dos valores da iodemia protéica ($\mu\text{g}/100$ ml de sôro) de ratos contrôles e de ratos nos quais foram administrados, por diferentes vias, $KClO_4$ ou PTU durante 7 dias, (administração oral: dieta a 1,25% de $KClO_4$ ou 0,02% de PTU; administração intraperitonal: 10 mg de $KClO_4/100$ g de pêso ou 3 mg de PTU/100 g de pêso). O método utilizado foi o de Barker modificado por Nicolau e colaboradores⁽³³⁾.

mais que receberam os antitireoidianos durante 7 dias (por via oral e por via intraperitoneal) encontram-se na Tabela III e na Tabela A-IX do Apêndice.

Na Tabela III estão as médias dos valores da iodemia protéica dos animais componentes de um mesmo lote. Assim as médias obtidas para os lotes que receberam $KClO_4$, por via oral, foram de $3,0 \pm 0,7$ $\mu\text{g}/100$ ml e por via intraperitoneal, de $3,3 \pm 0,9$ $\mu\text{g}/100$ ml de sêro. Para os lotes de animais que receberam doses diárias de PTU as médias foram de $3,0 \pm 0,3$ $\mu\text{g}/100$ ml de sêro (via oral) e $3,2 \pm 0,5$ $\mu\text{g}/100$ ml de sêro (via intraperitoneal). Estes valores não diferiram do encontrado para o lote controle que foi de $3,1 \pm 1,0$ $\mu\text{g}/100$ ml de sêro.

Aplicando-se o teste t para os lotes de um mesmo grupo e de grupos diferentes, verificou-se que as pequenas variações existentes não eram estatisticamente significantes.

3.4 - Determinação de teor protéico

As concentrações protéicas da fração solúvel tireoidiana encontram-se na Tabela IV. Nota-se que as concentrações das amostras analisadas por ultracentrifugação em gradiente de sacarose foram de 1,62 a 5,95 $\bar{3}$ mg por ml de solução.

3.5 - Cromatografia do sêro em Gel Sephadex

As figuras traçadas com as leituras obtidas nas frações de efluentes da cromatografia em coluna, onde se lançaram nas ordenadas as leituras das atividades de ^{125}I e nas abcissas os volumes eluídos, servem para ilustrar, perfeitamente, em que fração se encontram os diferentes componentes iodados do sêro. As porcentagens relativas, calculadas a partir das atividades existentes nas diferentes frações são apresentadas em três tabelas (Tabela V, VI e VII).

A Tabela V mostra as porcentagens relativas de iôdo livre (

TABELA IV

Teor protéico na fração solúvel das tireóides.*

Período de administração (dias)	Via de administração	Lote controle (mg/ml)	Lote KClO ₄ (mg/ml)	Lote PTU (mg/ml)
7	-	2,05	1,62	2,52
7	i.p.	1,75	2,52	2,93
21	i.p.	1,83	2,64	4,19
28	i.p.	2,00	3,23	5,95

*A presente tabela mostra as concentrações finais de proteínas obtidas após os processamentos que antecederam a ultracentrifugação. A fim de se obter um bom resultado utilizou-se 0,1 ml da solução (0,16 a 0,59 mg de proteínas) para a análise em gradiente de sacarose.

as de iodotironinas existentes em soro de ratos dos lotes contrôles. Na Figura 1, verifica-se como as frações se distribuem no decorrer da eluição. Notam-se dois picos: o primeiro eluído com Tris HCl e que corresponde ao iodo livre; o segundo, que se obtém por meio de percolação com NH_4OH 2 N e que corresponde aos hormônios tireoidianos (T_3 e T_4). Não foi evidenciada a presença de iodotirosinas.

Na Tabela V, onde se encontram os valores percentuais relativos dos componentes iodados do soro de ratos contrôles, observa-se que a média dos 4 lotes é de 36,54% para o pico I (iodo livre) e 63,46% para o pico II (T_3 e T_4).

A Tabela VI e as Figuras 2, 3, 4 e 5 correspondem aos resultados obtidos para lotes KClO_4 . Pelas figuras observa-se que os dois lotes que receberam a droga por um período de 7 dias responderam de uma maneira idêntica. Nos lotes que receberam o perclorato por um período mais longo, a distribuição da atividade radioisotópica se faz de maneira semelhante ao dos lotes contrôles. Assim, na Tabela VI estão representadas as porcentagens dos componentes radioativos do soro de animais tratados com perclorato.

O pico I, que corresponde ao do iodeto, acha-se bastante aumentada nos dois lotes de 7 dias que receberam KClO_4 , correspondendo assim, a 77,57% e 79,09%, respectivamente, para os animais que receberam a droga por via oral e por via intraperitoneal. Quanto aos hormônios tireoidianos, estes sofreram um decréscimo nos dois lotes (22,43% e 20,91%, respectivamente). Nos lotes tratados por 21 e 28 dias, a distribuição radioisotópica se faz de maneira semelhante ao lote controle. Assim foram encontradas 32,59% de iodeto e 67,41% de T_3 e T_4 para os lotes com 21 dias de tratamento e 20,22% e 79,78% para o lote de 28 dias.

Os resultados obtidos com administração de PTU estão expostos na Tabela VII e nas Figuras 6, 7, 8 e 9 onde se pode notar que em todos os lotes houve total desaparecimento do pico correspondente ao T_3 e T_4 radioativos, aparecendo somente o pico correspondente ao iodeto. Nos lotes que receberam tratamento por períodos mais longos (21 e 28 dias) houve aparecimento de uma pequena fração radioativa após o pico do iodeto, ainda durante a eluição com Tris HCl. Esta pequena fração não

TABELA V

Porcentagens relativas de componentes radioiodados de ratos contrôles.*

Dias de administração de solução fisiológica	Via de administração	Pico I (I ⁻) (%)	Pico II (T ₃ e/ou T ₄) (%)
7	-	30,75	69,25
7	i.p.	49,92	50,08
21	i.p.	45,47	54,52
28	i.p.	20,00	80,00
Média		36,54	64,46

*Porcentagens relativas dos compostos iodados obtidas pela cromatografia em coluna por gel filtração em Sephadex G-25 (fino) de "pool" de sôro de ratos de lotes contrôles, nos quais em 3 foram administrados doses de solução fisiológica por via intraperitônea. Tamanho da coluna: 1,5 x 15cm; vazão do efluente: 1,2 ml/min; eluição do pico I (I⁻) com tampão Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 e do pico II (T₃ e/ou T₄) com NH₄OH 2N.

TABELA VI

Porcentagens relativas dos componentes radioiodados do soro de ratos tratados com $KClO_4$.*

Período de administração de $KClO_4$ (dias)	Via de administração	Pico I (I^-) (%)	Pico II (T_3 e/ou T_4) (%)
7	oral	77,57	22,43
7	i.p.	79,09	20,91
21	i.p.	32,59	67,41
28	i.p.	20,22	79,78

*Porcentagens relativas de compostos iodados obtidas pela cromatografia em coluna por gel filtração em Sephadex G-25 (fino) de "pool" do soro de ratos tratados com $KClO_4$ durante períodos de tempos diferentes. Tamanho de coluna: $1,5 \times 15$ cm, vazão do efluente: 1,2 ml/min; eluição do pico I (I^-) com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 e do pico II (T_3 e/ou T_4) com NH_4OH 2N.

TABELA VII

Porcentagens relativas dos componentes radioiodados de soro de ratos tratados com PTU.*

Período de administração de PTU (dias)	Via de administração	Pico I (I ⁻) (%)	Pico II (%)	Pico III (T ₃ e/ou T ₄) (%)
7	oral	100	-	-
7	i.p.	100	-	-
21	i.p.	97,35	2,65	-
28	i.p.	97,80	2,20	-

*Porcentagens relativas de compostos iodados obtidas pela cromatografia em coluna por gel filtração em Sephadex G-25 (fino) de "pool" de soro de ratos tratados com PTU durante períodos de tempos diferentes. Tamanho da coluna: 1,5 × 15 cm; vazão do efluente: 1,2 ml/min; eluição do pico I (I⁻) e do pico II com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 e do pico III (T₃ e/ou T₄) com NH₄OH 2 N.

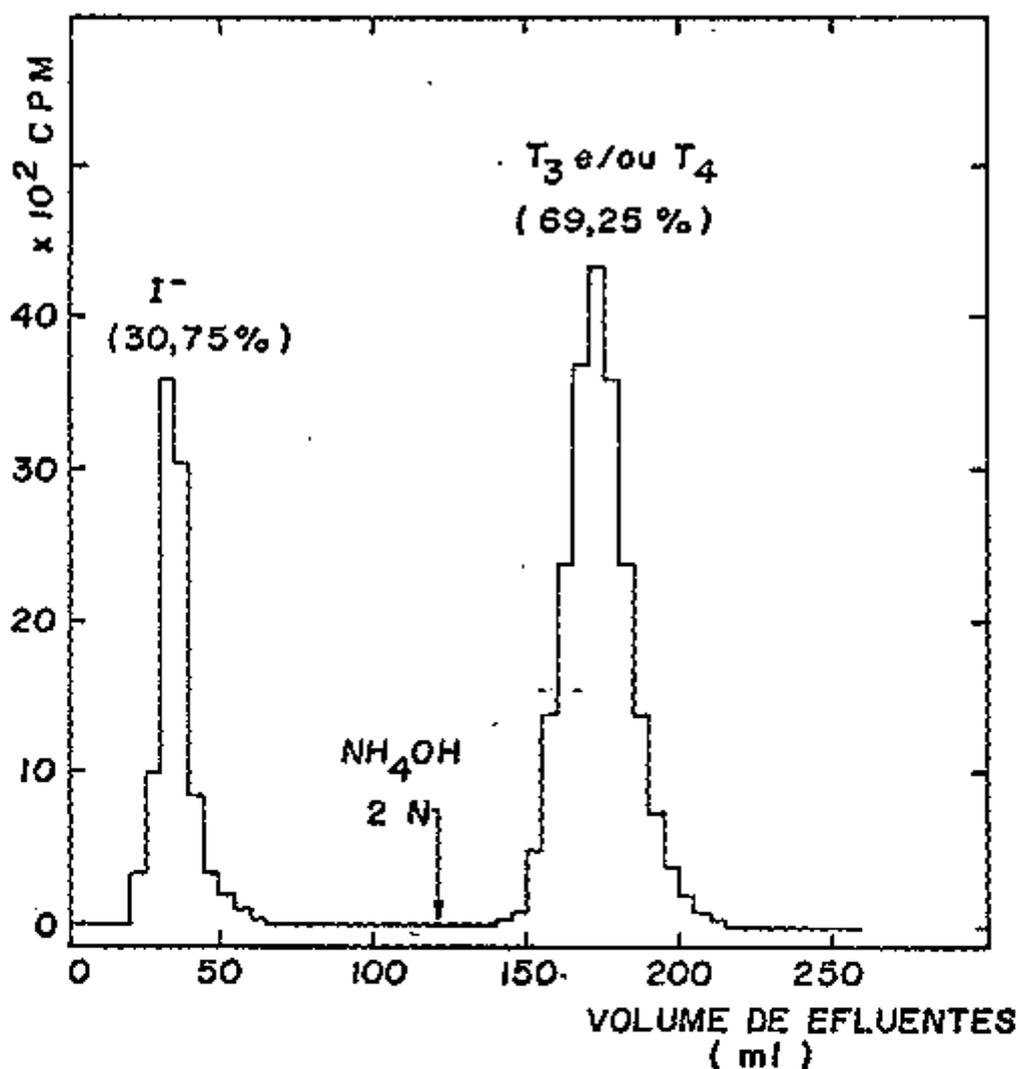


FIGURA 1. Porcentagens relativas dos compostos radioiodados do soro de ratos normais. Figura obtida por cromatografia em gel Sephadex G-25 (fino) de 1 ml de "pool" de soro de ratos contrôles. Coluna de Sephadex equilibrada com NaOH 0,015 N. Dimensões da coluna de 1,5 x 15 cm; vazão do efluente de 1,2 ml/min; eluição do pico I (I^-) com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 (110 ml de efluente colhidos em frações de 5 ml) e do pico II (T_3 e/ou T_4) com NH_4OH 2N.

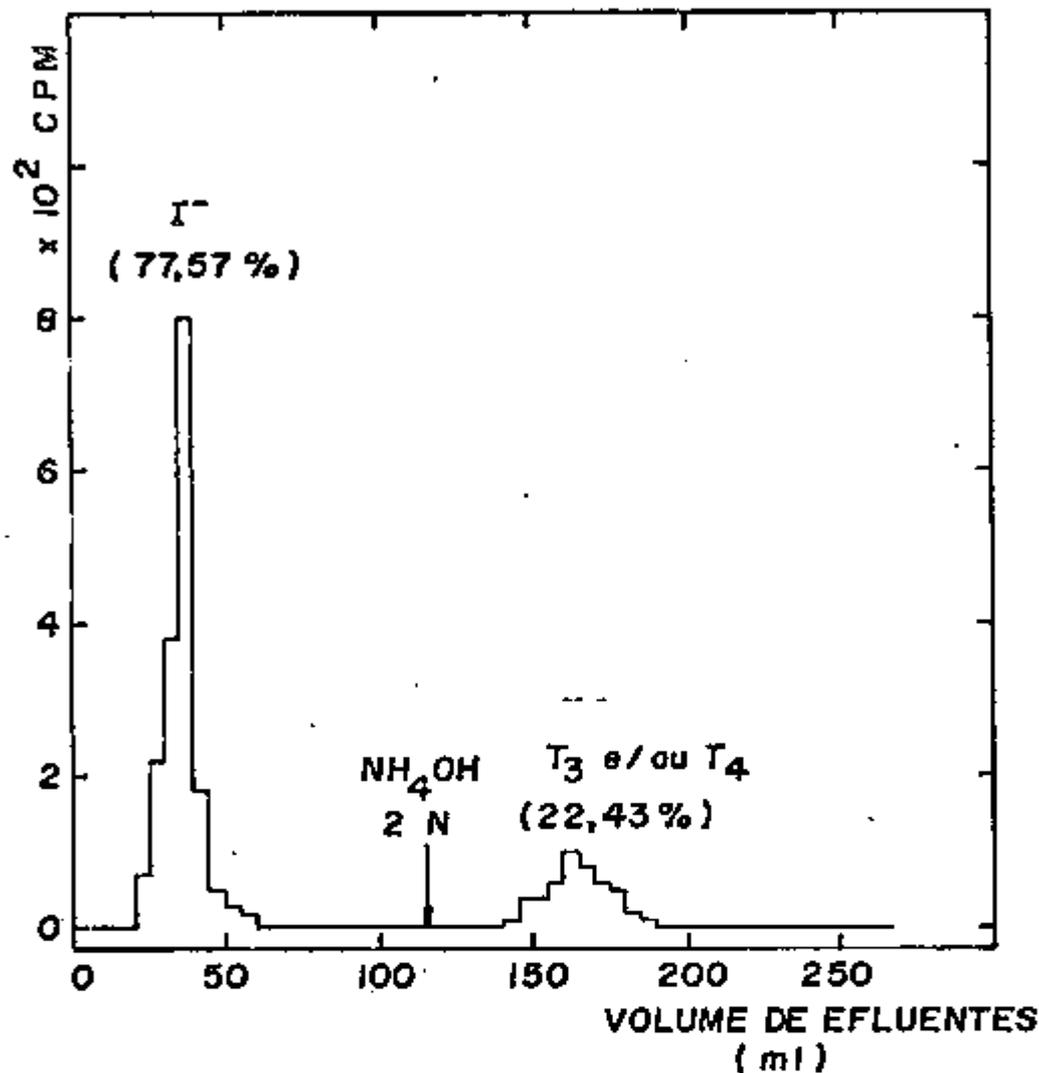


FIGURA 2. Porcentagens relativas dos compostos radioiodados do soro de ratos tratados com $KClO_4$ por 7 dias. Figura obtida por cromatografia em gel Sephadex G-25 (fino) de 1 ml de "pool" de soro de ratos alimentados com dieta a 1,25% de $KClO_4$, durante 7 dias. Coluna de Sephadex equilibrada com $NaOH$ 0,015 N. Dimensões da coluna de $1,5 \times 15$ cm; vazão do efluente de 1,2 ml/min; eluição do pico I (I^-) com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 (110 ml de efluente colhidos em frações de 5 ml) e do pico II (T_3 e/ou T_4) com NH_4OH 2N.

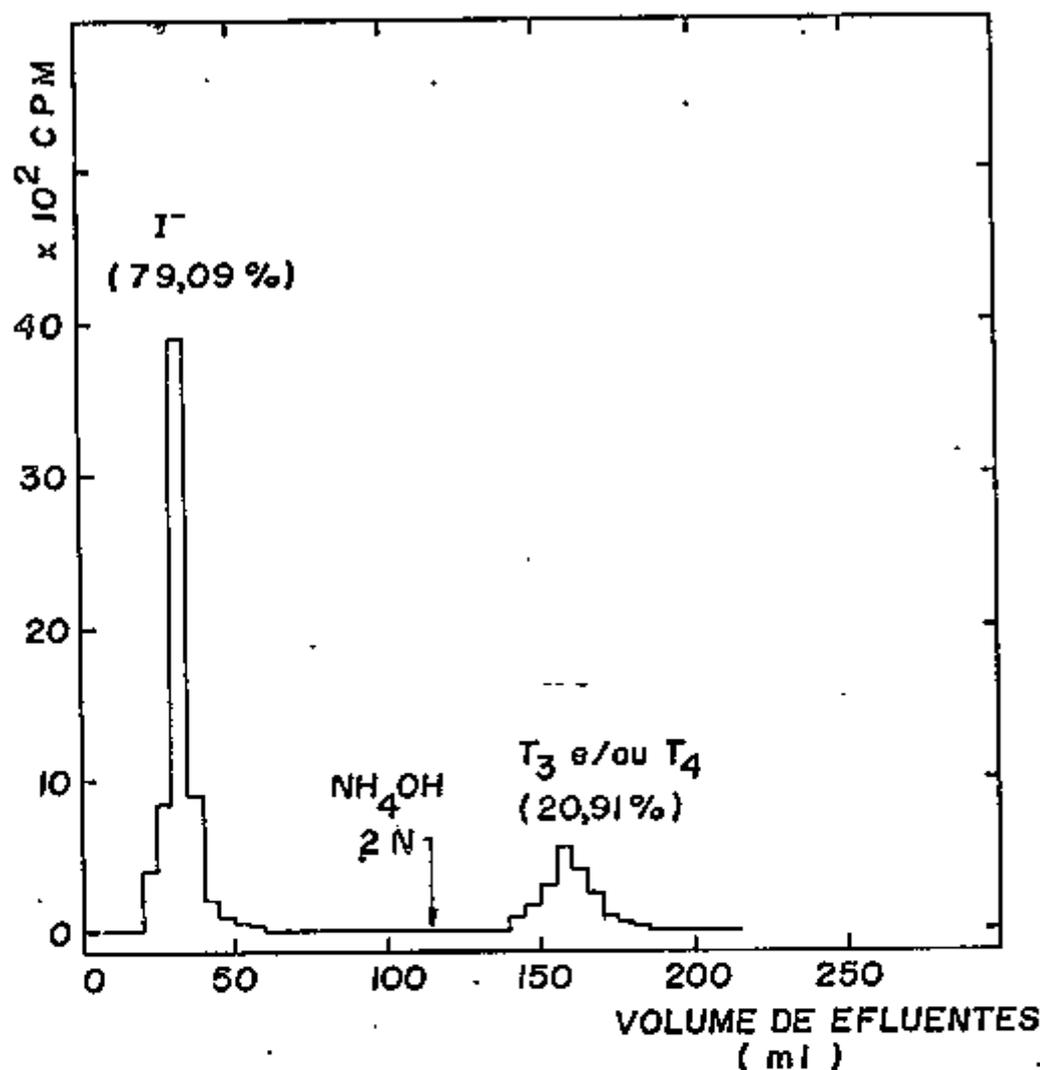


FIGURA 3. Percentagens relativas dos compostos radioiodados do sêro de ratos tratados com $KClO_4$ por 7 dias. Figura obtida por cromatografia em gel Sephadex G-25 (fino) de 1 ml de "pool" de sêro de ratos, nos quais foram administrados, intraperitonealmente, 10 mg de $KClO_4$ /100 g de pêsco durante 7 dias. Coluna de Sephadex equilibrada com NaOH 0,015 N. Dimensões da coluna: $1,5 \times 15$ cm; vazão do efluente de 1,2 ml/min; eluição do pico I (I⁻) com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 (110 ml de efluente colhidos em frações de 5 ml) e do pico II (T₃ e/ou T₄) com NH_4OH 2N.

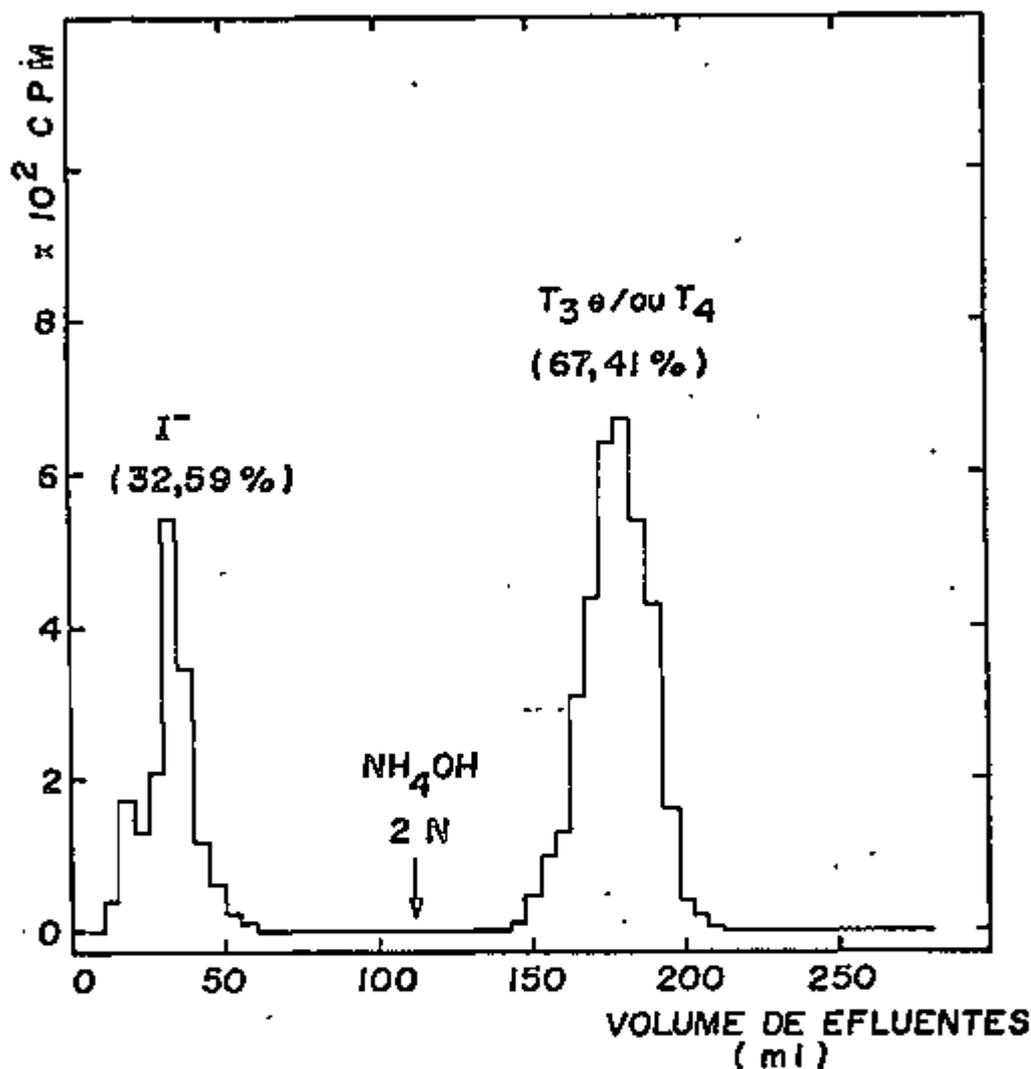


FIGURA 4. Porcentagens relativas dos compostos radioiodados do sêro de ratos tratados com $KClO_4$ por 21 dias. Figura obtida por cromatografia em gel Sephadex G-25 (fino) de 1 ml de "pool" de sêro de ratos, nos quais foram administrados, intraperitonealmente, 10 mg de $KClO_4$ /100 g de pêsso, durante 21 dias. Coluna de Sephadex equilibrada com $NaOH$ 0,015 N. Dimensões da coluna de 1,5 x 15 cm; vazão do efluente de 1,2 ml/min; eluição do pico I (I^-) com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 (110 ml de efluente colhidos em frações de 5 ml) e do pico II (T_3 e/ou T_4) com NH_4OH 2N.

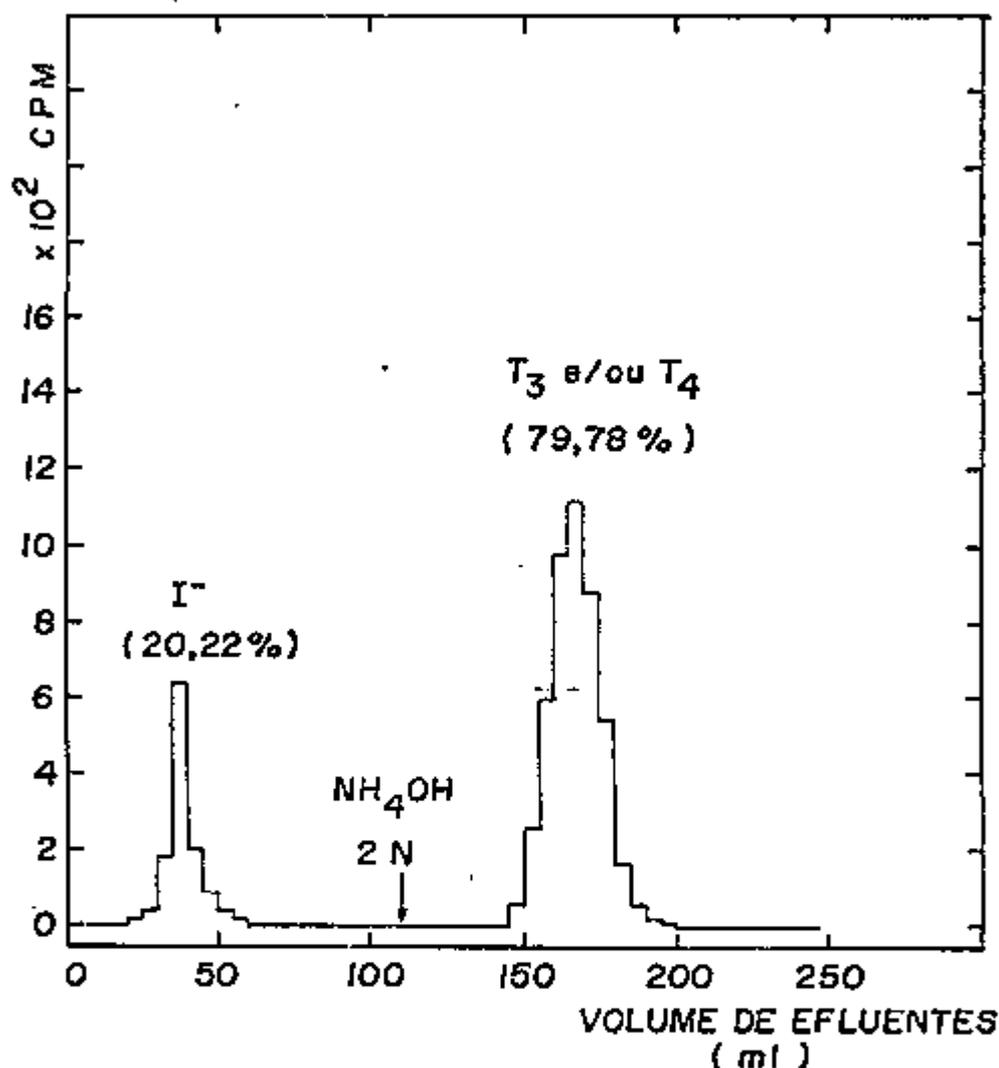


FIGURA 5. Porcentagens dos compostos radioiodados do soro de ratos tratados com $KClO_4$ por 28 dias. Figura obtida por cromatografia em gel Sephadex G-25 (fino) de 1 ml de "pool" de soro de ratos, nos quais foram administrados 10 mg de $KClO_4$ /100 g de peso, durante 28 dias. Coluna de Sephadex equilibrada com NaOH 0,015 N. Dimensões da coluna de $1,5 \times 110$ cm; vazão do efluente de 1,2 ml/min; eluição do pico I (I^-) com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 (110 ml de efluente colhidos em frações de 5 ml) e do pico II (T_3 e/ou T_4) com NH_4OH 2N.

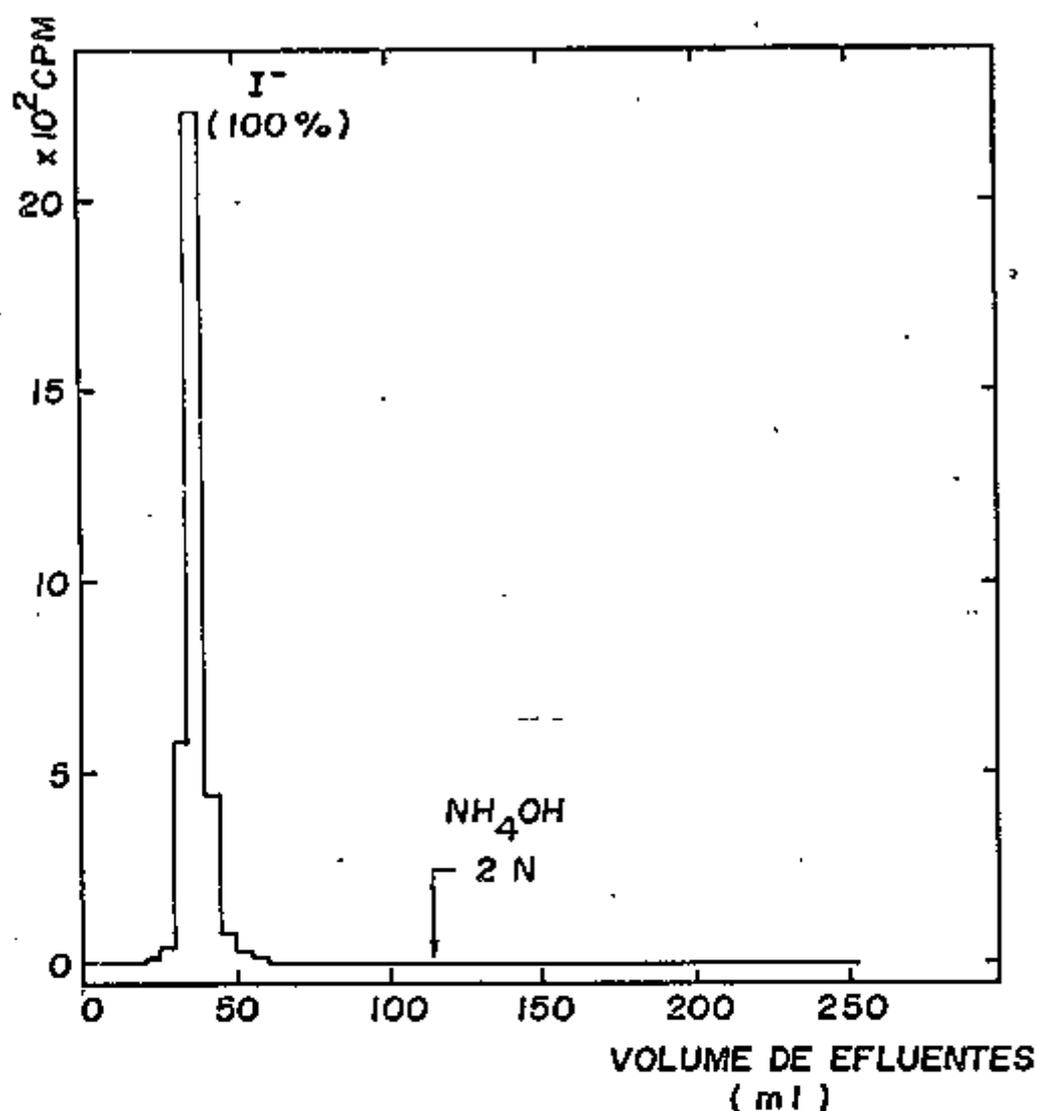


FIGURA 6. Porcentagens dos compostos radioiodados do soro de ratos tratados com PTU por 7 dias. Figura obtida por cromatografia em gel Sephadex G-25 (fino) de 1 ml de "pool" de soro de ratos alimentados com dieta contendo 0,02% de PTU durante 7 dias. Coluna de Sephadex equilibrada com NaOH 0,015 N. Dimensões da coluna de 1,5 x 15 cm; vazão do efluente de 1,2 ml/min; eluição do pico I (I⁻) com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 (110 ml de efluente colhidos em frações de 5, ml) e eluição final com NH₄OH 2N.

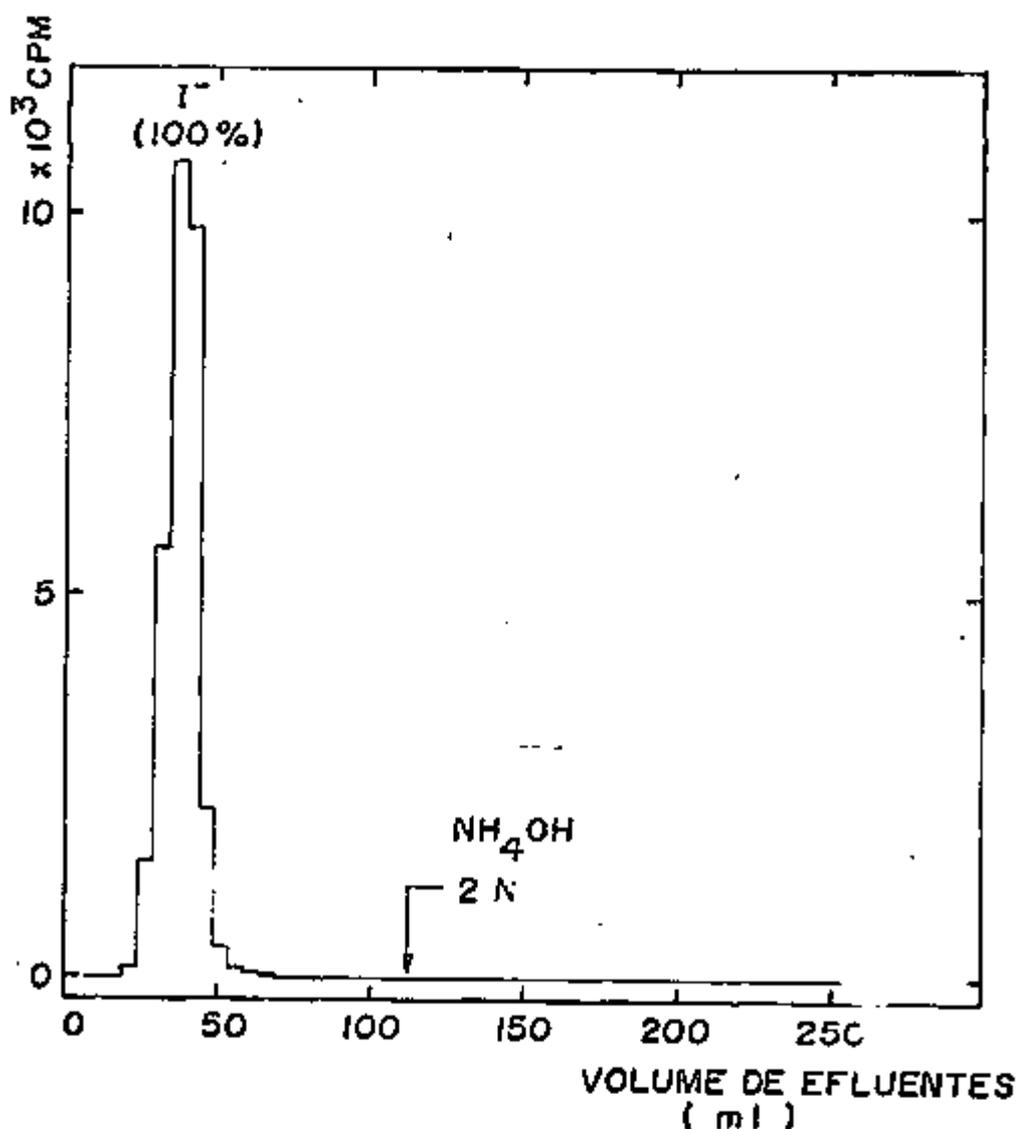


FIGURA 7. Porcentagens dos compostos radiolodados do sôro de ratos tratados com PTU por 7 dias. Figura obtida por cromatografia em gel Sephadex G-25 (fino) de 1 ml de "pool" de sôro de ratos, nos quais foram administrados, intraperitonealmente, 3 mg de PTU/100 g de pêsso durante 7 dias. Coluna de Sephadex equilibrada com 0,015 N. Dimensões da coluna de 1,5 x 15 cm, vazão do efluente de 1,2 ml/min; eluição do pico I (I⁻) com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 (110 ml de efluente colhidos em frações de 5 ml) e eluição final com NH₄OH 2N.

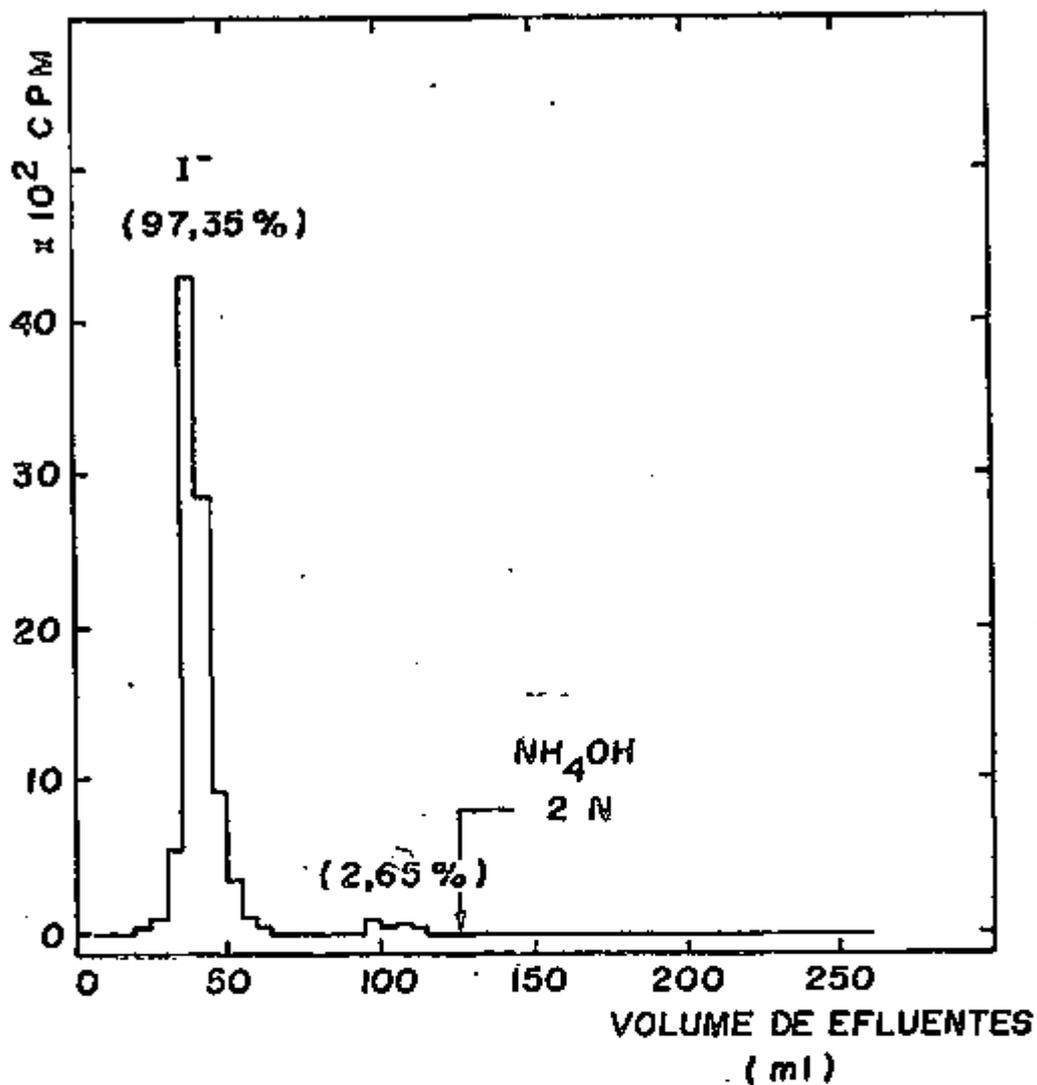


FIGURA 8. Percentagens relativas dos compostos radiolodados de sôro de ratos tratados com PTU por 21 dias. Figura obtida por cromatografia em gel Sephadex G-25 (fino) de 1 ml de "pool" de sôro de ratos, nos quais foram administrados, intraperitonealmente, 3 mg de PTU/100 g de pêsô, durante 21 dias. Coluna de Sephadex equilibrada com NaOH 0,015 N. Dimensões da coluna de 1,5 x 15 cm; vazão do efluente de 1,2 ml/min; eluição do pico I (I⁻) e do pico II com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 (120 ml de efluente colhidos em frações de 5 ml) e eluição final com NH₄OH 2N.

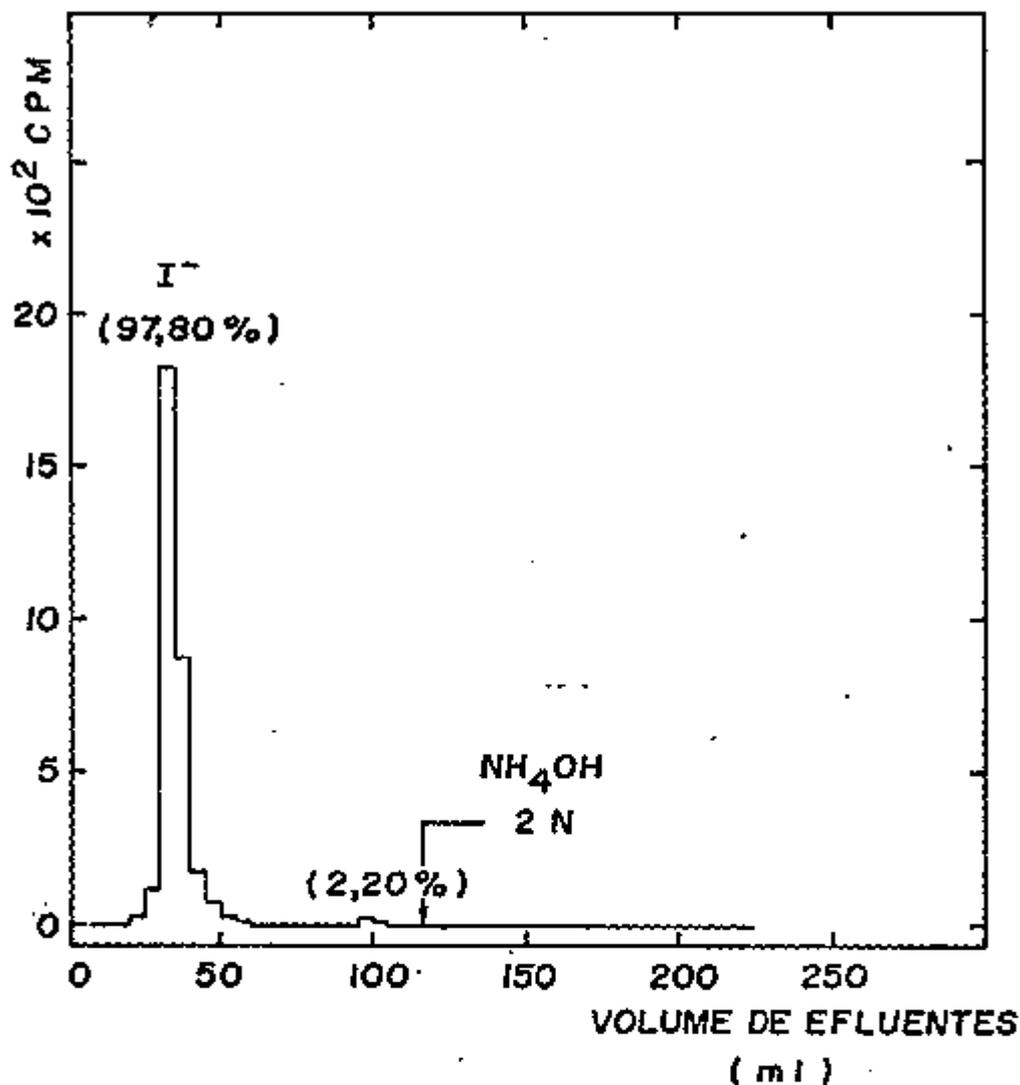


FIGURA 9. Porcentagens dos compostos radiolodados do sêro de ratos tratados com PTU por 28 dias. Figura obtida por cromatografia em gel Sephadex G-25 (fino) de 1 ml de "pool" de sêro de ratos, nos quais foram administrados, intraperitonealmente, 3 mg de PTU/100 g de pêsco durante 28 dias. Coluna de Sephadex equilibrada com NaOH 0,015 N. Dimensões da coluna de 1,5 x 15 cm; vazão do efluente de 1,2 ml/min; eluição do pico I (I^-) e do pico II com Tris HCl (0,025 M) pH 8,6 (120 ml de efluente colhidos em frações de 5 ml) e eluição final com NH_4OH 2N.

foi identificada e nem considerada.

3.6 - Ultracentrifugação em gradiente de sacarose

As porcentagens relativas das diversas iodoproteínas existentes na fração solúvel das tireóides de vários lotes utilizados são apresentados em tabelas. Resultam das médias aritméticas de dados obtidos por ultracentrifugação em gradiente de sacarose de 3 amostras da fração iodoprotéica a ser estudada. Assim, a Tabela VIII mostra os dados percentuais das diversas proteínas iodadas da fração solúvel de tireóides de ratos do grupo de lotes controles. A Figura 10 representa o modo pelo qual elas se distribuem ao longo do gradiente, quando se trata de tireóides normais de ratos. Nesta figura, nota-se uma zona inicial dificilmente identificada como pico e três zonas que podem ser definidas como picos. A primeira zona, a difusa, se localiza na porção inicial do gradiente, ou seja, na região de menor densidade de sacarose. Corresponde à fração de iodoproteínas denominadas 3-8S. A seguir, encontra-se o primeiro pico, com pouca atividade radioativa e que corresponde à sub-unidade da tireoglobulina denominada 12S. A tireoglobulina, cujo coeficiente de sedimentação é de 18-19S, aparece como um segundo pico e corresponde à fração mais abundante. Um outro pico de pequena intensidade, se situa logo após a tireoglobulina e corresponde à iodoproteína mais densa denominada de 27S.

Na Tabela VIII, nota-se que o valor médio das porcentagens da fração 3-8S é de 7,62%, da fração 12S, de 7,10%, da tireoglobulina (18-19S) de 79,40% e da fração 27S de 5,88%.

A Tabela IX representa os dados encontrados para os lotes de animais tratados com perclorato de potássio e as Figuras 11, 12, 13 e 14 mostram a maneira pela qual as radioatividades das iodoproteínas se distribuem ao longo do gradiente.

Nas Figuras 11 e 12 que foram resultantes da análise por ultracentrifugação em gradiente de sacarose de iodoproteínas tireoidianas solúveis, obtidas de lotes de ratos que receberam perclorato de potás-

sio por 7 dias, um por via oral e outro por via intraperitoneal, respectivamente, nota-se que há grande semelhança na distribuição porcentual das iodoproteínas; observam-se dois picos, correspondentes às frações 12S e 18-19S. Esta última fração, quando comparada com o controle respectivo, se encontrava ligeiramente deslocada, concentrando-se mais próximo da região de 18S. O pico 12S era de maior magnitude que o encontrado no grupo controle e a fração 3-8S apresentava-se também com distribuição difusa. Houve desaparecimento do pico correspondente ao 27S. A distribuição das iodoproteínas solúveis nos lotes que receberam perclorato de potássio por 21 e 28 dias, está representada nas Figuras 13 e 14, respectivamente. Nestas, nota-se que há uma grande semelhança de distribuição com aquela obtida no grupo controle (Fig. 10).

Na Tabela IX onde é apresentado o conjunto de resultados de todos os lotes de animais tratados com perclorato, verificam-se as seguintes porcentagens para os quatro lotes [administração de perclorato por 7 dias (via oral), 7, 21 e 28 dias (via i.p.)]: a) as porcentagens da fração 3-8S mantiveram-se mais ou menos constantes (14,32%; 13,03%; 10,47% e 14,07%); b) a fração de 12S, nos lotes de animais tratados por 7 dias, tanto por via oral como por via intraperitoneal, aparece com porcentagens relativamente mais altas que o controle (32,10% e 32,58%). Nos lotes tratados por períodos mais longos, esta fração aparentemente sofreu um decréscimo não constante (13,78% para lote de 21 dias e 19,77% para o de 28 dias) aproximando-se aos valores obtidos nos lotes controles; c) quanto à tireoglobulina (18-19S), nos dois primeiros lotes de 7 dias, os resultados foram idênticos (53,58% e 53,39%) e relativamente menos do que o controle, sofrendo um incremento nos lotes seguintes (74,15% para 21 dias e 63,53% para 28 dias); d) nota-se um desaparecimento total da fração 27S nos lotes tratados durante um período de uma semana com ligeiro reaparecimento desta fração nos lotes que receberam a droga por 21 e 28 dias (1,60% e 2,60%, respectivamente).

Os resultados das experiências realizadas com a administração de propiltiouracil são apresentadas na Tabela X e nas Figuras 15, 16, 17 e 18.

Pelas figuras nota-se que houve um incremento grande nas por

centagens das proteínas mais leves, 3-8S e 12S. A fração 19S se mostrava ligeiramente deslocada para a posição de 18S, em relação às amostras controles e sofreu um decréscimo muito grande.

As variações nas porcentagens das iodoproteínas da tireóide dos diversos lotes de animais que receberam propiltiouracil por 7 dias (via oral) 7, 21 e 28 dias (via intraperitoneal) estão sumarizados na Tabela X.

Verificam-se: a) o lote de animais que recebeu a droga por 7 dias (via oral) tem as suas porcentagens ligeiramente diferentes com relação ao lote que recebeu a droga por via intraperitoneal durante um mesmo período de tempo. Neste último lote nota-se que a porcentagem de 3-8S é relativamente maior que a obtida nas tireóides de animais que receberam a droga por via oral; b) comparando-se as quantidades dos 3 lotes que receberam PTU por via intraperitoneal, nota-se que a porcentagem desta fração que havia aumentado grandemente em relação ao controle diminui gradativamente com o tempo não atingindo porém os percentuais observados nos animais "intactos"; c) quanto ao componente 12S, ocorreu exatamente o inverso (38,87% para lote de 7 dias que recebeu a droga por via oral, 20,26%, 29,91% e 45,15% para os lotes que receberam a droga por via intraperitoneal durante 7, 21 e 28 dias, respectivamente; d) na fração 19S, que se encontra bastante diminuída em relação ao controle, ocorreu a mesma inversão: 4,10% para lote que recebeu o propiltiouracil por via oral, 1,47%, 2,55% e 10,54% para os lotes que receberam a droga por via intraperitoneal, respectivamente, para os dias 7, 21 e 28 dias; e) com a administração do PTU houve o desaparecimento da proteína 27S em todas as experiências.

TABELA VIII

Porcentagens relativas das diversas iodoproteínas tireoídianas de ratos controlados. *

Dias de administração de solução fisiológica	Via de administração	Constante de Svedberg -S-			
		3-8S (%)	12S (%)	18-19S (%)	27S (%)
7	-	6,33	4,20	82,27	7,19
7	i.p.	10,70	10,65	73,20	5,45
21	i.p.	6,74	6,45	81,99	4,82
28	i.p.	6,71	7,12	80,12	6,05
Média		7,62	7,10	79,40	5,88

* Porcentagens relativas dos componentes iodoprotéicos obtidas por ultracentrifugação em gradiente de sacarose da fração solúvel tireoídiana de ratos controlados.

Ultracentrifugação realizada em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39.000 rpm por 7 h.

TABELA IX

Porcentagens relativas das diversas iodoproteínas tireoidianas de ratos tratados com perclorato de potássio.*

Tempo de tratamento (dias)	Via de administração	Constante de Svedberg -S-			
		3-8S (%)	12S (%)	18-19S (%)	27S (%)
7	oral	14,32	32,10	53,58	-
7	i.p.	13,03	32,58	53,39	-
21	i.p.	10,47	13,78	74,15	1,60
28	i.p.	14,07	19,77	63,53	2,63

*Porcentagens relativas dos componentes iodoprotéicos obtidas por ultracentrifugação em gradiente de sacarose da fração solúvel tireoideiana de ratos tratados com $KClO_4$ por períodos diversos.

Ultracentrifugação realizada em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39.000 rpm por 7 h.

TABELA X

Porcentagens relativas das diversas iodoproteínas tireoidianas de ratos tratados com Propiltiouracil.*

Tempo de tratamento (dias)	Via de administração	Constante de Svedberg -S-			
		3-8S (%)	12S (%)	18-19S (%)	27S (%)
7	oral	57,03	38,87	4,10	-
7	i.p.	78,27	20,26	1,47	-
21	i.p.	67,53	29,91	2,55	-
28	i.p.	44,31	45,15	10,54	-

* Porcentagens relativas dos componentes iodoprotéicos, obtidas por ultracentrifugação em gradiente de sacarose, da fração solúvel tireoidiana de ratos tratados com PTU por períodos diversos.

Ultracentrifugação realizada em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39.000 rpm por 7 h.

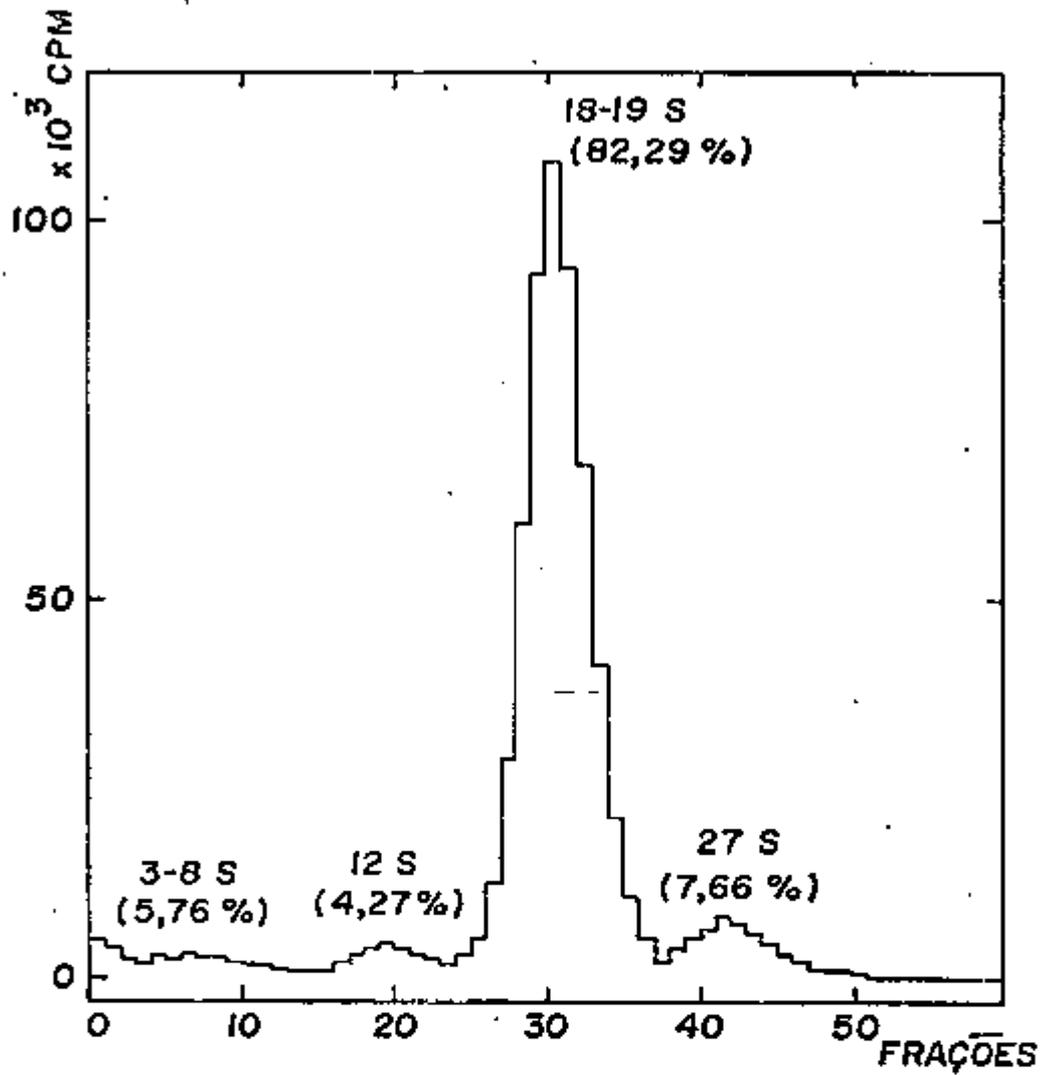


FIGURA 10. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis das tireóides de ratos controle. Figura obtida pela ultracentrifugação em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39.000 rpm por 7 horas, da fração solúvel das tireóides de ratos controle (frações \approx 80 μ l).

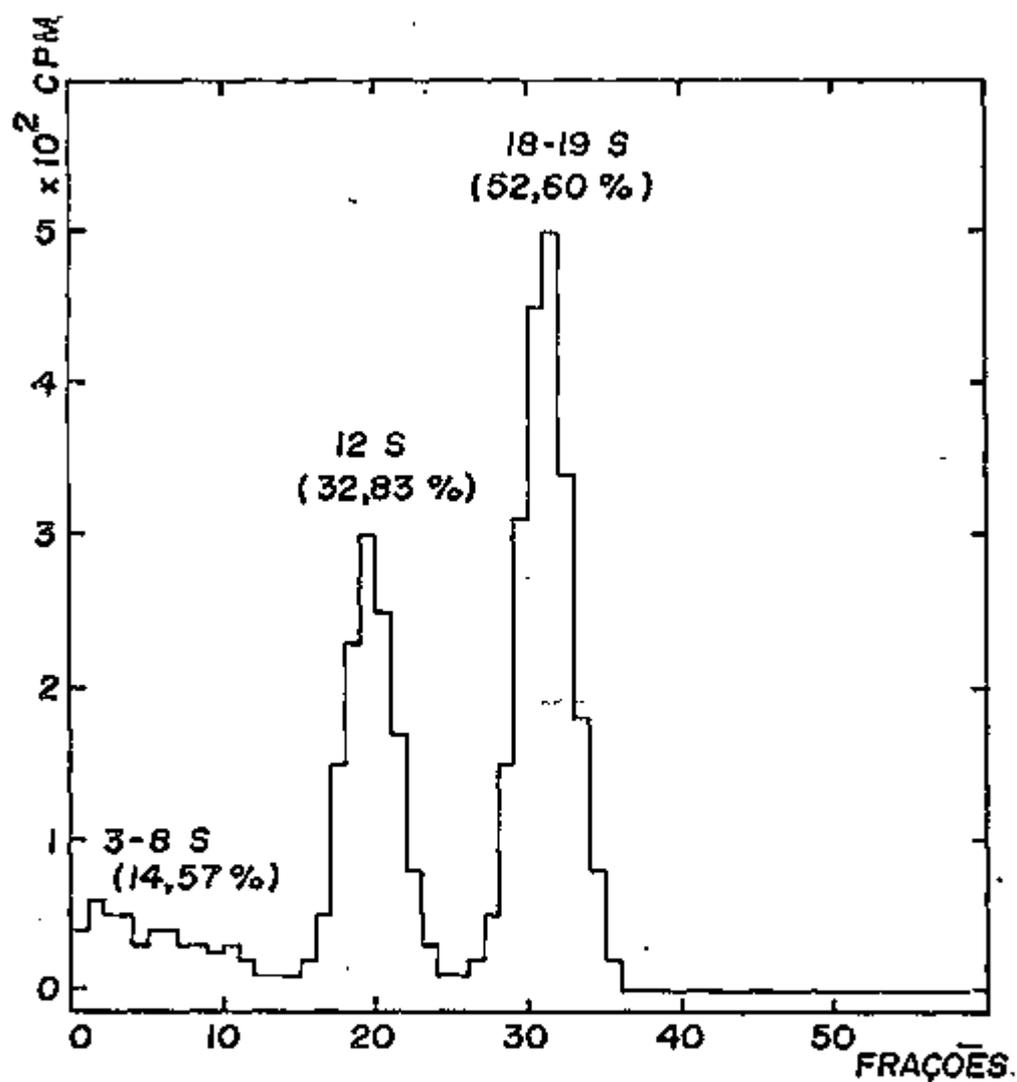


FIGURA 11. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis das tireóides de ratos tratados com $KClO_4$ durante 7 dias. Figura obtida pela ultracentrifugação em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39.000 rpm por 7 horas. da fração solúvel das tireóides de ratos alimentados com dieta contendo 1,25% de $KClO_4$, durante 7 dias (frações = 80 μ l).

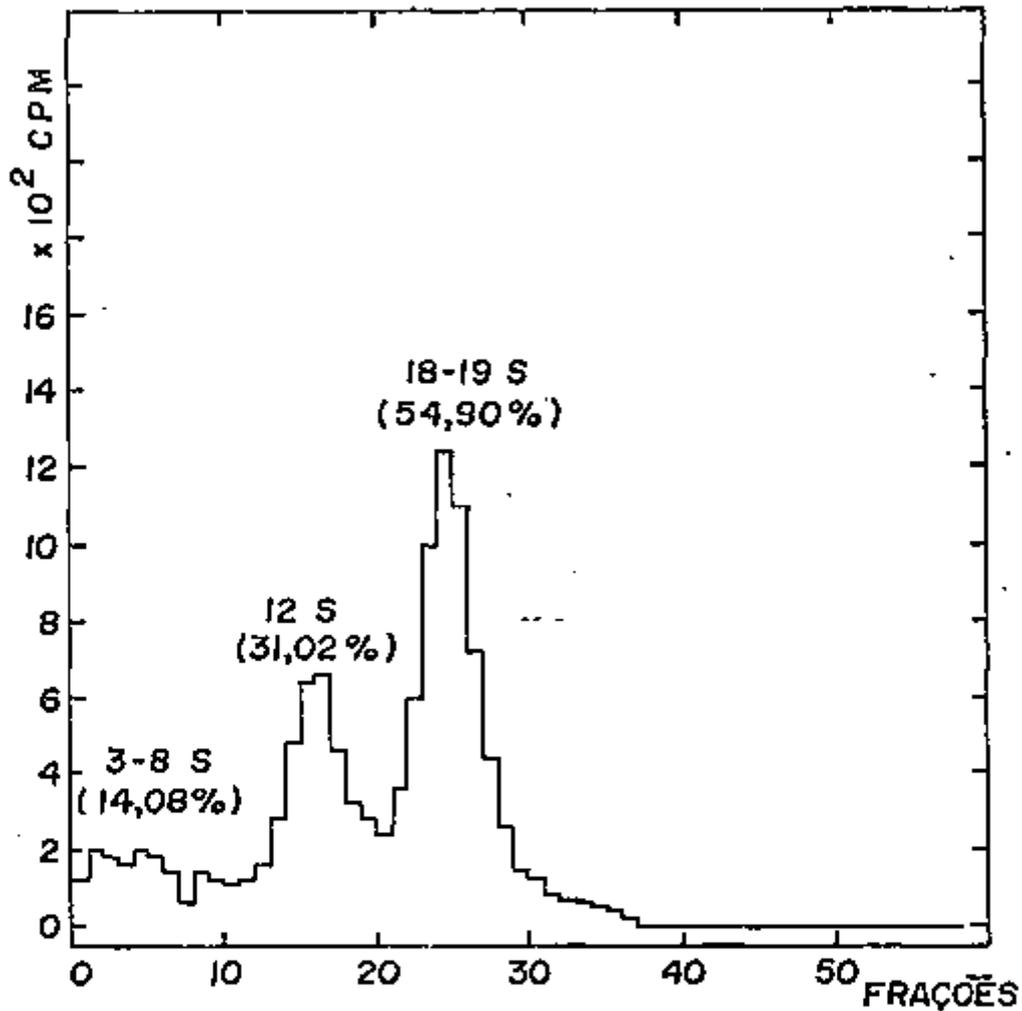


FIGURA 12. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis das tireóides de ratos tratados com $KClO_4$ durante 7 dias. Figura obtida pela ultracentrifugação em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39.000 rpm por 7 horas da fração solúvel das tireóides de ratos, nos quais foram administrados (i.p.) 100 g de $KClO_4$ /100 mg de peso durante 7 dias (frações \approx 80 μ l).

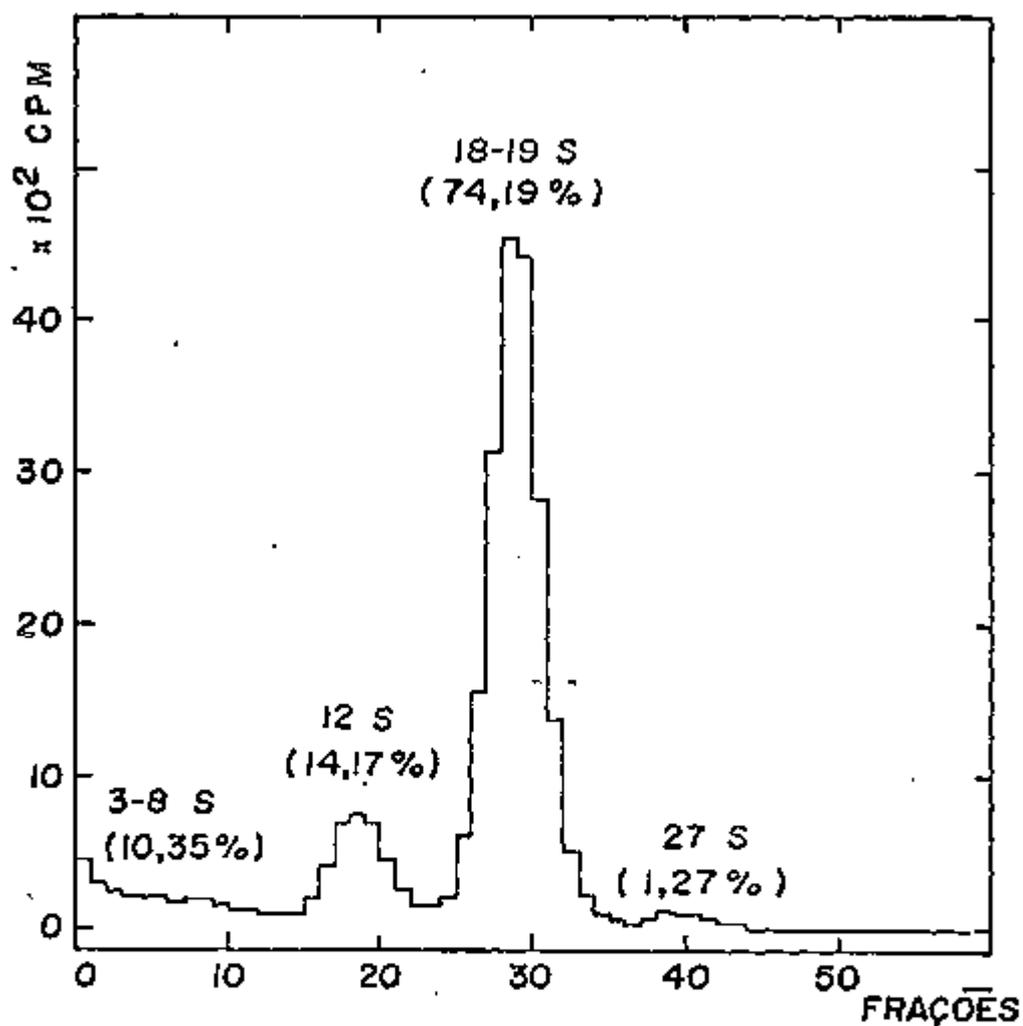


FIGURA 13. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis das tireóides de ratos tratados com $KClO_4$ durante 21 dias. Figura obtida pela ultracentrifugação em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39.000 rpm por 7 horas da fração solúvel das tireóides de ratos, nos quais foram administrados (i.p.) 10 mg de $KClO_4$ /100 g de peso durante 21 dias (frações = 80 ul).

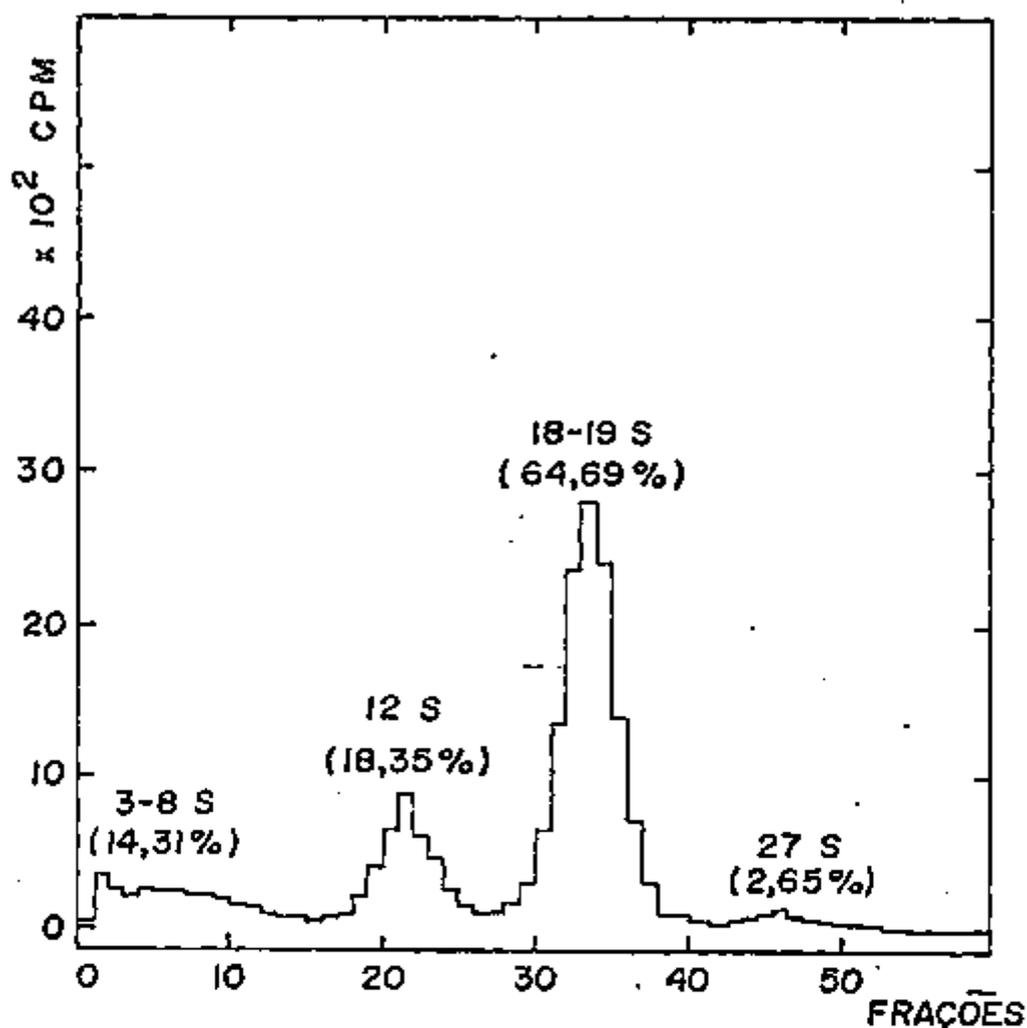


FIGURA 14. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis das tireóides de ratos tratados com $KClO_4$ durante 28 dias. Figura obtida pela ultracentrifugação em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39.000 rpm por 7 horas, da fração solúvel das tireóides de ratos, nos quais foram administrados (i.p.) 10 mg de $KClO_4$ /100 g de peso durante 28 dias (frações = 80 μ l).

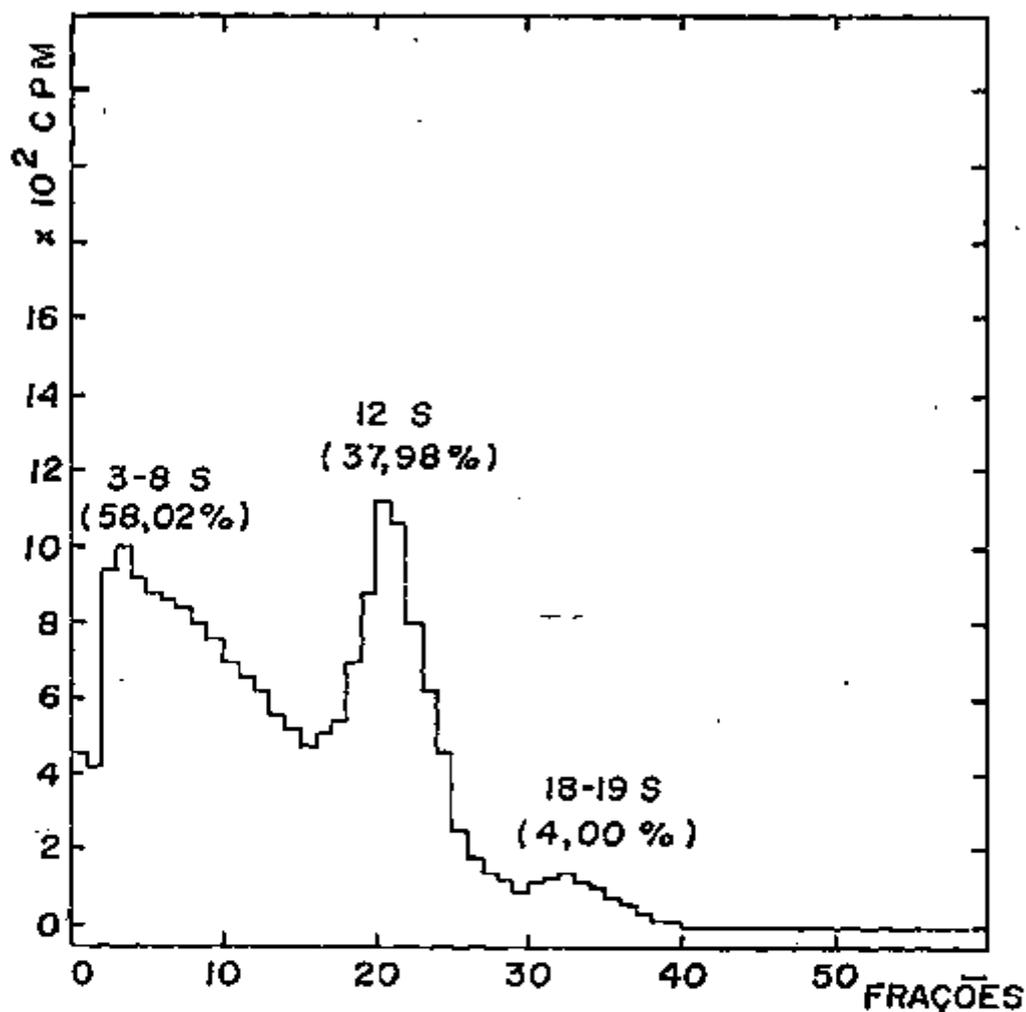


FIGURA 15. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis das tireóides de ratos tratados com PTU durante 7 dias. Figura obtida pela ultracentrifugação em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39,000 rpm por 7 horas da fração solúvel das tireóides de ratos alimentados com dieta contendo 0,02% de PTU, durante 7 dias (frações = 80 μ l).

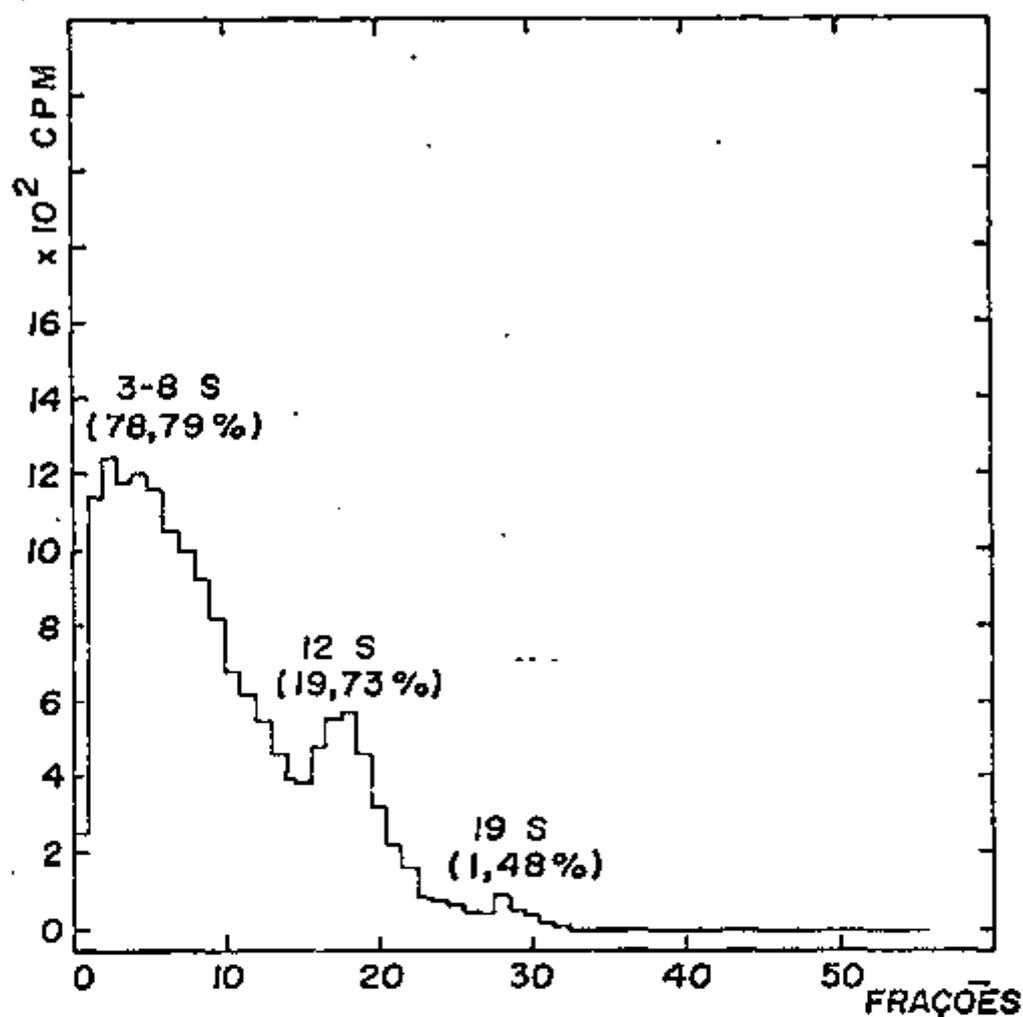


FIGURA 16. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis das tireóides de ratos tratados com PTU durante 7 dias. Figura obtida pela ultracentrifugação em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39.000 rpm por 7 horas, da fração solúvel das tireóides de ratos, nos quais foram administrados (i.p.) 3 mg de PTU/100 g de peso, durante 7 dias (frações = 80 μ l).

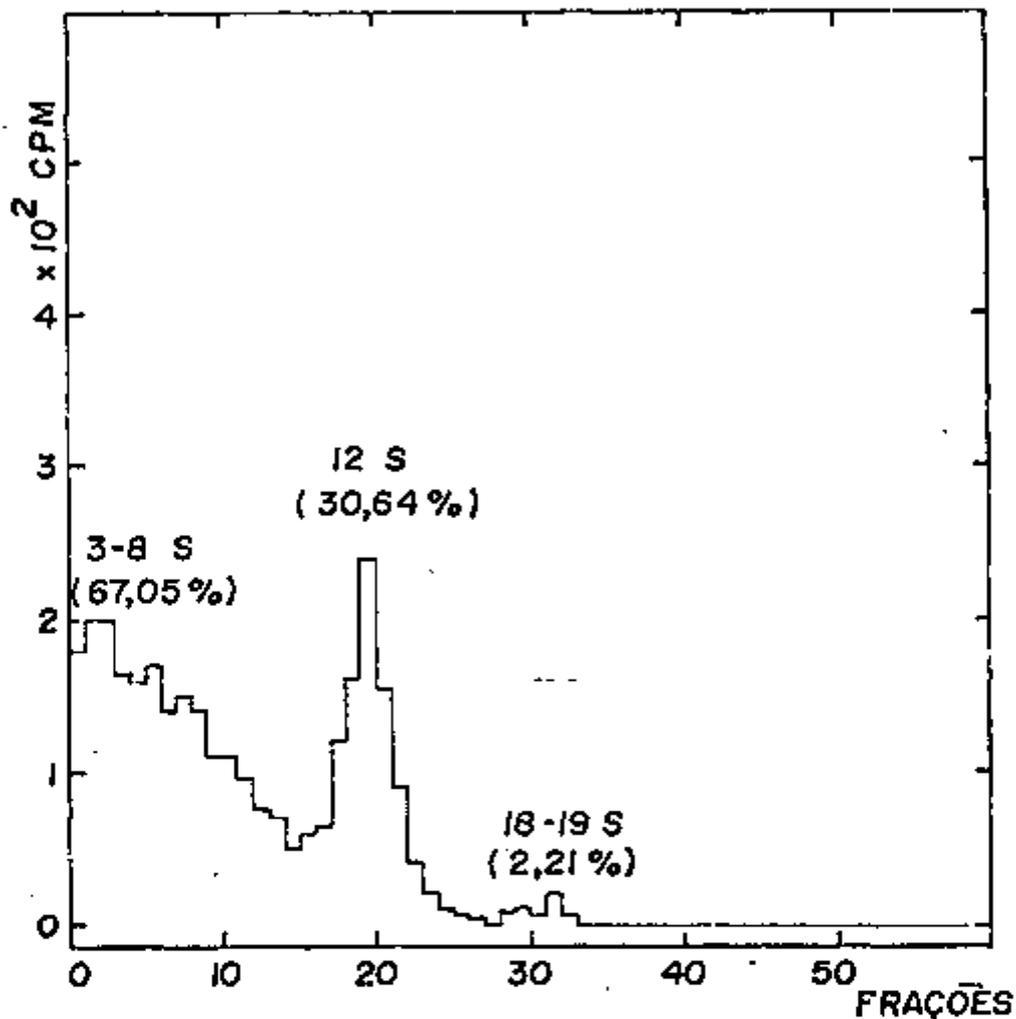


FIGURA 17. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis das tireóides de ratos tratados com PTU durante 21 dias. Figura obtida pela ultracentrifugação em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 39.000 rpm por 7 horas, da fração solúvel das tireóides de ratos, nos quais foram administrados 3 mg de PTU/100 g de peso, durante 21 dias. (frações \approx 80 μ l).

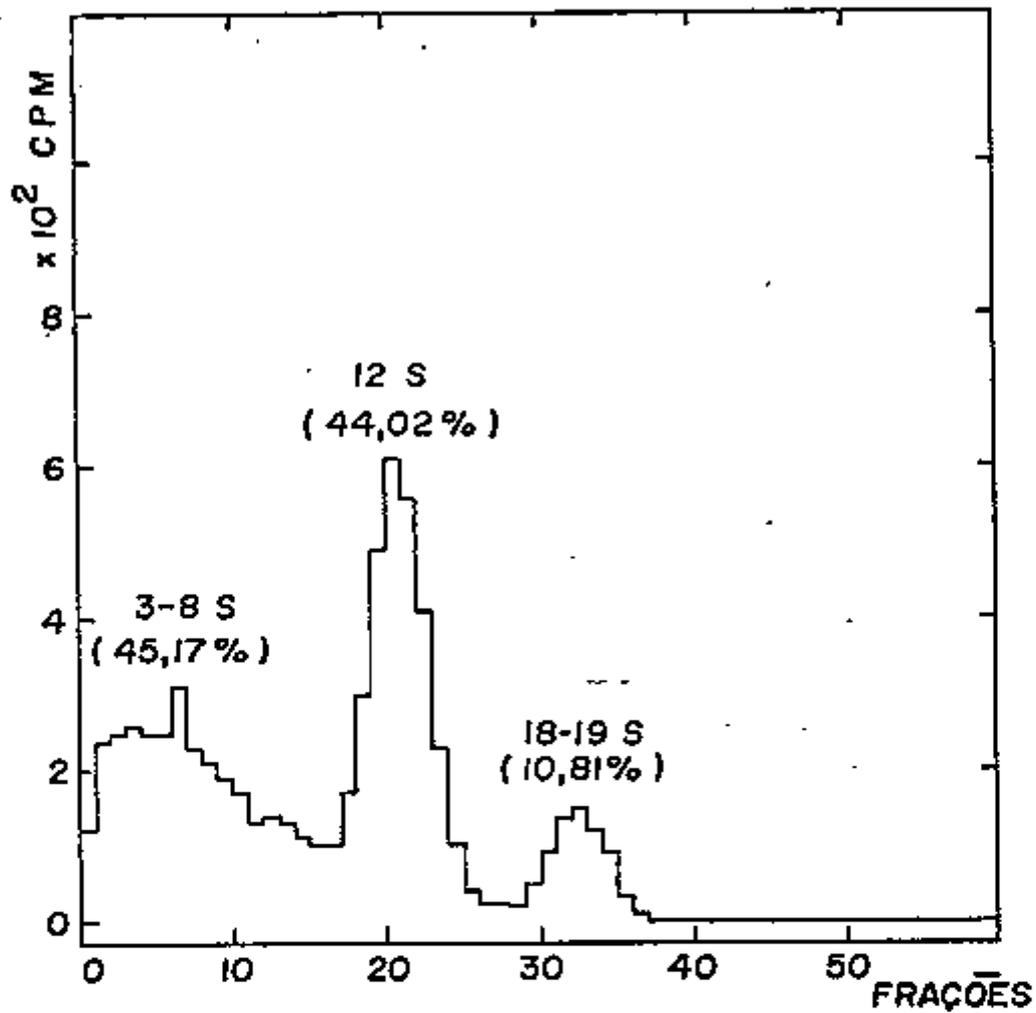


FIGURA 18. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis das tireóides de ratos tratados com PTU durante 28 dias. Figura obtida pela ultracentrifugação em gradiente de sacarose (10% x 25%) a 30.000 rpm por 7 horas, da fração solúvel das tireóides de ratos, nos quais foram administrados 3 mg de PTU/100 g de peso, durante 21 dias (frações \approx 80 μ l).

4. DISCUSSÃO

A hiperplasia glandular mais acentuada que se observou em animais que receberam PTU, comparada com a de animais tratados com $KClO_4$, poderia ser explicada pelos seguintes fatos: a) a administração diária de PTU inibiria, completamente, a síntese de T_3 e T_4 , levando à maior liberação de TSH⁽¹⁹⁾ o que não ocorreria com perclorato de potássio^(16, 19); b) o PTU incrementa a excreção fecal de tiroxina em duas vezes, com parada com a excreção normal, e inibe a desalogenação da tiroxina no tecido periférico^(22,24), impedindo assim, a formação de um produto inibidor do hipotálamo. Isso resultaria na maior liberação de TSH e, consequentemente, na maior hiperplasia da glândula. O perclorato não inibe a desiodação da T_4 e parece não exercer efeito extratireoidiano no metabolismo desse hormônio^(15,24); c) o propiltiouracil interfere no efeito bloqueador da tiroxina sobre a produção de TSH pela pituitária, resultando na manutenção da velocidade normal de secreção do hormônio trófico mesmo na eventual presença de concentrações altas de iodemia proteica⁽⁵³⁾.

A observação feita por Djurdjevic e colaboradores⁽¹⁰⁾ de que o componente 19S diminui à medida que se prolonga o tempo de administração de PTU, não está de acordo com os resultados obtidos no presente trabalho. Com as doses administradas verifica-se que o efeito é máximo já nos animais que receberam a droga por 7 dias. O aumento gradativo da fração 12S está de acordo com os referidos autores. Quanto ao componente 18-19S notou-se que no 7º dia de administração da droga antitireoidiana, houve queda brusca para depois, muito lentamente, sofrer um ligeiro incremento (Fig. 19), chegando a 10,54% no 28º dia de tratamento. A fração 3-8S, que ao contrário da 18-19S, mostrou considerável aumento em sua porcentagem relativa no 7º dia (de 7,62 a 78,27%), decrescendo até o 28º dia de administração de PTU, quando atinge a 44,31%.

A hiperplasia observada na glândula de ratos com maior tempo de tratamento com PTU talvez possa explicar a tendência ao aumento da porcentagem relativa do 19S depois de uma queda abrupta. Assim, a maior hiperplasia glandular, diminuindo relativamente a dose do antitireoidia

no por grama de tecido, poderia explicar êsses fatos. Os mesmos eventos são esboçados para essa fração protéica com o uso de $KClO_4$ (Fig. 20).

Estudos feitos com hidrolisados de tireóide de animais tratados com PTU, obtidos 24 horas após a administração do iodo radioativo, mostraram decréscimo na proporção de ^{131}I como T_3 e T_4 e um aumento relativo de MIT/DIT^(20,30,59). Essas alterações na distribuição do ^{131}I intratireoídiano, observados 18 a 24 horas após a dose traçadora, poderiam ser consequência de um rápido "turnover" das iodotironinas marcadas, como sugerem Herrera e colaboradores⁽²⁰⁾, resultado da estimulação do TSH que se encontra aumentado nos animais tratados com PTU. Baseado nesse fato, Herrera e colaboradores⁽²⁰⁾ explicam a maior liberação de T_4 radioativo no soro sanguíneo que observaram em seus experimentos. No presente trabalho, quando se fez a cromatografia do soro em gel filtração, por meio da qual são obtidos os diversos componentes iodados nêle existentes, não foi encontrada nenhuma atividade radioativa na fração correspondente ao T_3 e T_4 . A ausência dêsses compostos na circulação contrasta com os resultados e as hipóteses de Herrera e colaboradores⁽²⁰⁾, indicando que a diminuição de iodotironinas radioativas nos hidrolisados tireoídianos se deve ao bloqueio da síntese hormonal.

As alterações na distribuição do iodo intratireoídiano^(20,30,59) encontrados em hidrolisados de tireóide de ratos tratados com PTU, decorreriam da baixa porcentagem de 18-19S e de um aumento das frações 3-8S e 12S, visto serem estas últimas, ricas em iodotirosinas e pobres em iodotironinas.

A constatação da existência de 10% da fração de 18-19S nas tireóides de animais tratados por 28 dias não foi acompanhada do aparecimento de T_3 e T_4 radioativos circulantes. Esse fato poderia sugerir, uma vez afastada a hipótese de baixa sensibilidade metodológica na cromatografia do soro, que aquela fração protéica não tenha sido convenientemente hidrolisada pelas enzimas tireoídianas talvez por possuir estrutura diversa daquela da tireoglobulina. Corroborá essa hipótese o fato de que em tôdas as análises, o pico que corresponde à tireoglobulina é ligeiramente deslocada em direção à região do 18S quando se trata de animais tratados com PTU. Trabalhos feitos por Nuñez⁽³⁴⁾ mostram que as

frações protéicas que se localizam na região 17-18S correspondem a uma forma menos iodada de tireoglobulina já que com iodação, ela se transforma numa proteína com as mesmas características da tireoglobulina.

Sabendo-se que a ação do $KClO_4$ sobre a tireóide é de interferência no mecanismo de concentração do iodeto nas células, seria de se esperar que estando normais todas as outras etapas da biossíntese hormonal, as proporções das diversas iodoproteínas não estivessem alteradas. Entretanto, foi verificada uma alteração na composição centesimal das frações 12 e 18-19S. Assim, ocorreu aumento na fração 12S em animais tratados por 7 dias que, à medida em que se aumenta o período de administração, tende a atingir os valores encontrados nos animais controles. A fração de tireoglobulina, que se encontra diminuída no lote com 7 dias de administração, também tende a atingir a sua porcentagem relativa normal. Essas alterações, entretanto, são muito menos intensas que a aquelas observadas pela administração de PTU.

Como ocorreu nos lotes em que foi administrado PTU, talvez, a tendência à normalização na produção das iodoproteínas que se verifica seja devida ao aumento no volume glandular, conseguindo assim sobrepujar a ação do $KClO_4$.

As variações percentuais ocorridas nos lotes de 7 dias, poderiam ser provocadas por queda brusca na concentração do iodeto glandular provocada pelo $KClO_4$. Essa queda provocaria diminuição na velocidade de agregação das sub-unidades de tireoglobulina, a 12S, para formação de 19S⁽⁴⁹⁾.

Nota-se também, que as porcentagens relativas de T_3 , T_4 do sêro sanguíneo, de início menores nos grupos de 7 dias em comparação com os controles, tendem a normalizar nos lotes com período mais longo de administração de $KClO_4$.

Verificando-se as variações nas porcentagens da fração 18-19S das tireóides de ratos tratados com $KClO_4$, nota-se que são acompanhadas pelas ocorridas nos níveis de captação de ^{125}I (Fig. 20). Em animais submetidos a tratamento com PTU não se observam tais fenômenos (Fig.19).

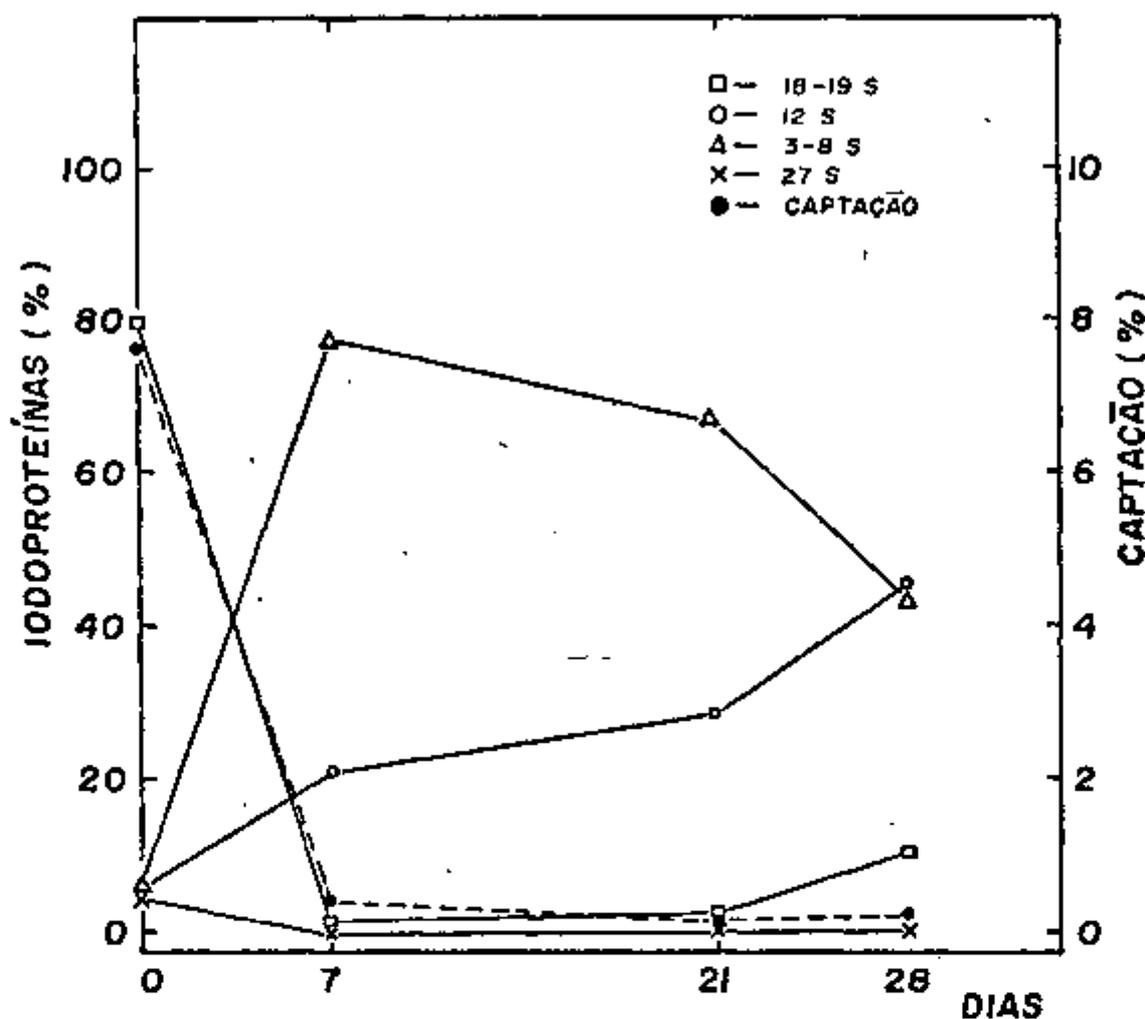


FIGURA 19. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis da tireóide e captação de ^{125}I em ratos tratados com PTU. A figura mostra os níveis de captação de ^{125}I e as porcentagens relativas das iodoproteínas da fração solúvel tireoidiana de ratos, nos quais foram administrados 3 mg de PTU/100 g de peso (i.p.) durante 7, 21 e 28 dias.

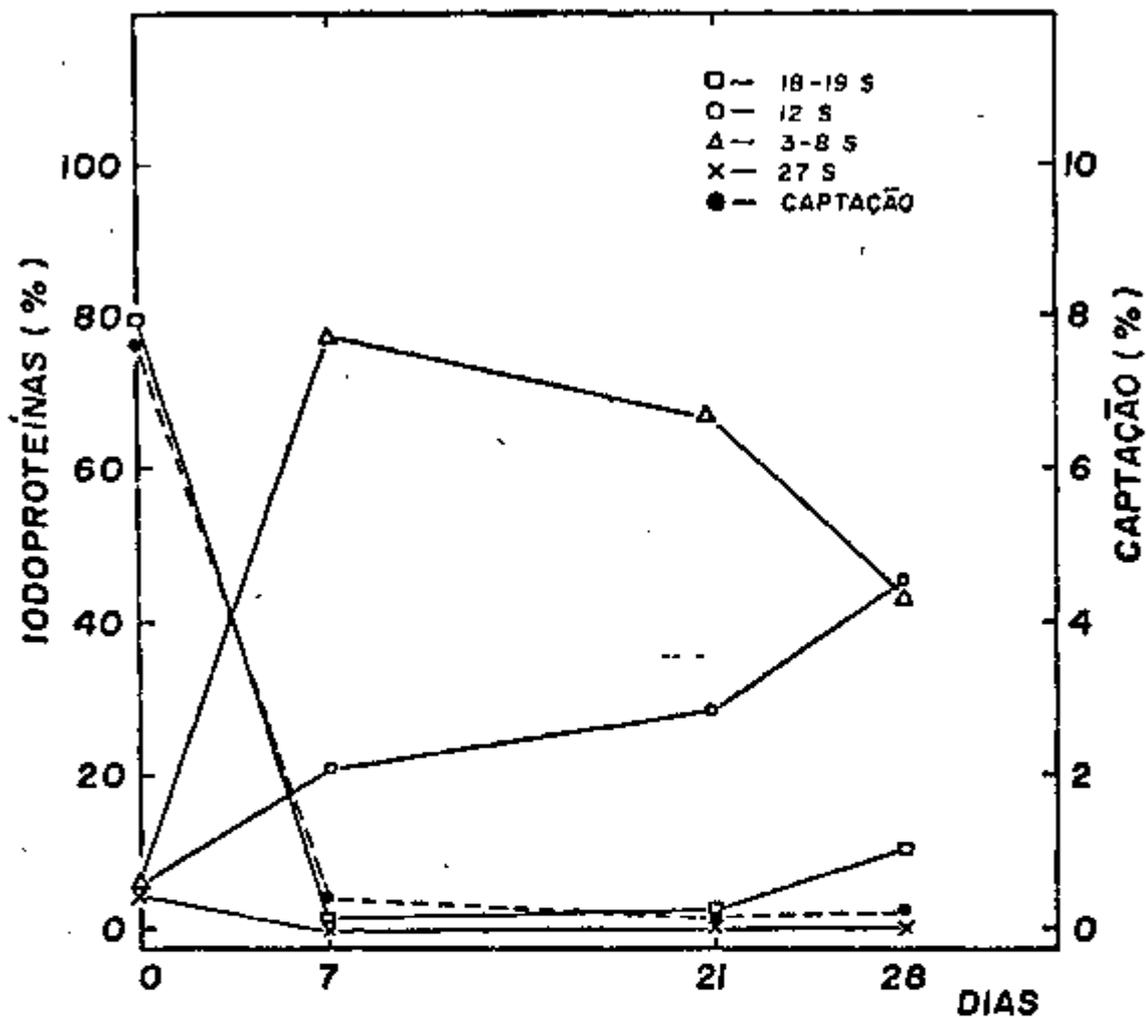


FIGURA 19. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis da tireóide e captação de ^{125}I em ratos tratados com PTU. A figura mostra os níveis de captação de ^{125}I e as porcentagens relativas das iodoproteínas da fração solúvel tireoidiana de ratos, nos quais foram administrados 3 mg de PTU/100 g de peso (i.p.) durante 7, 21 e 28 dias.

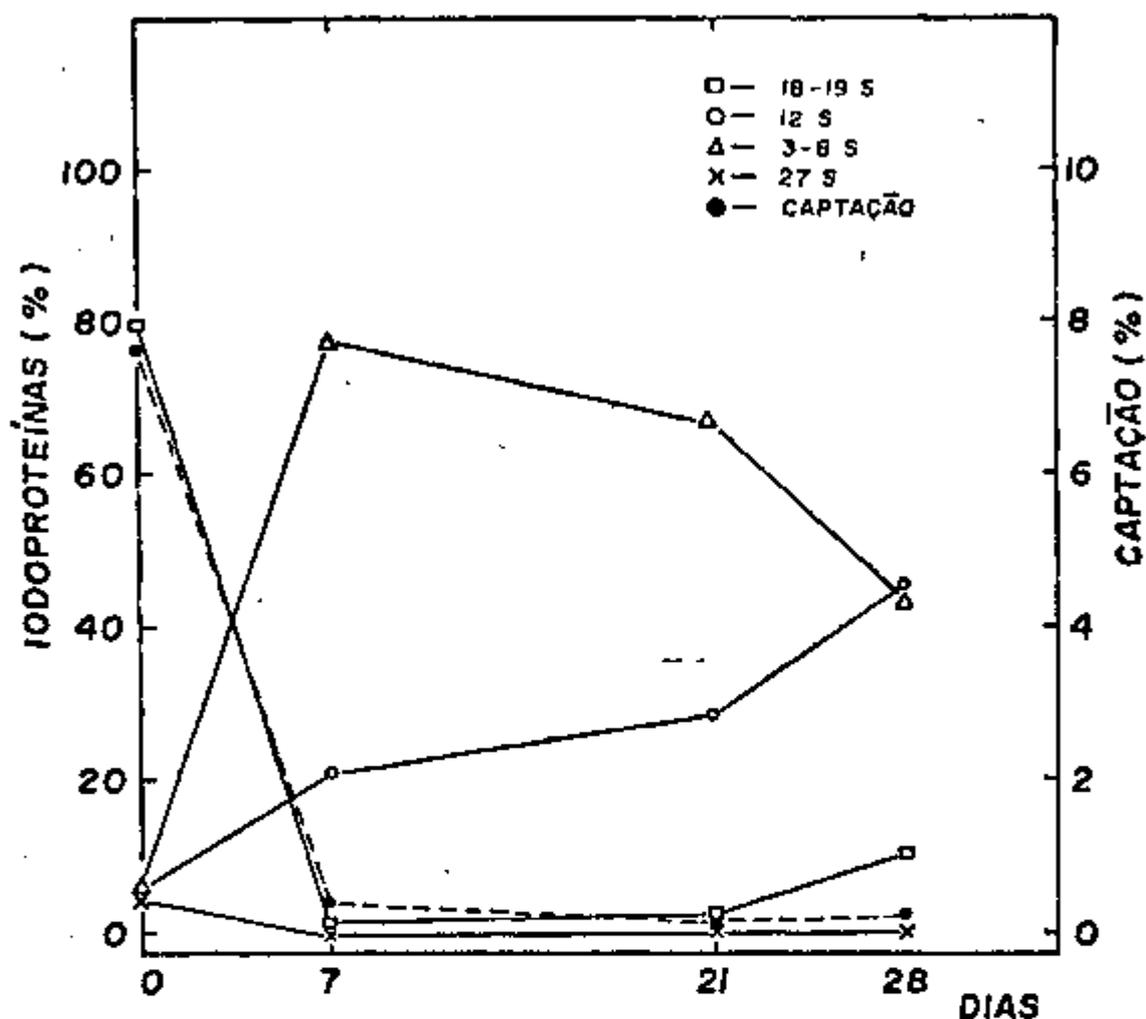


FIGURA 19. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis da tireóide e captação de ^{125}I em ratos tratados com PTU. A figura mostra os níveis de captação de ^{125}I e as porcentagens relativas das iodoproteínas da fração solúvel tireoidiana de ratos, nos quais foram administrados 3 mg de PTU/100 g de peso (i.p.) durante 7, 21 e 28 dias.

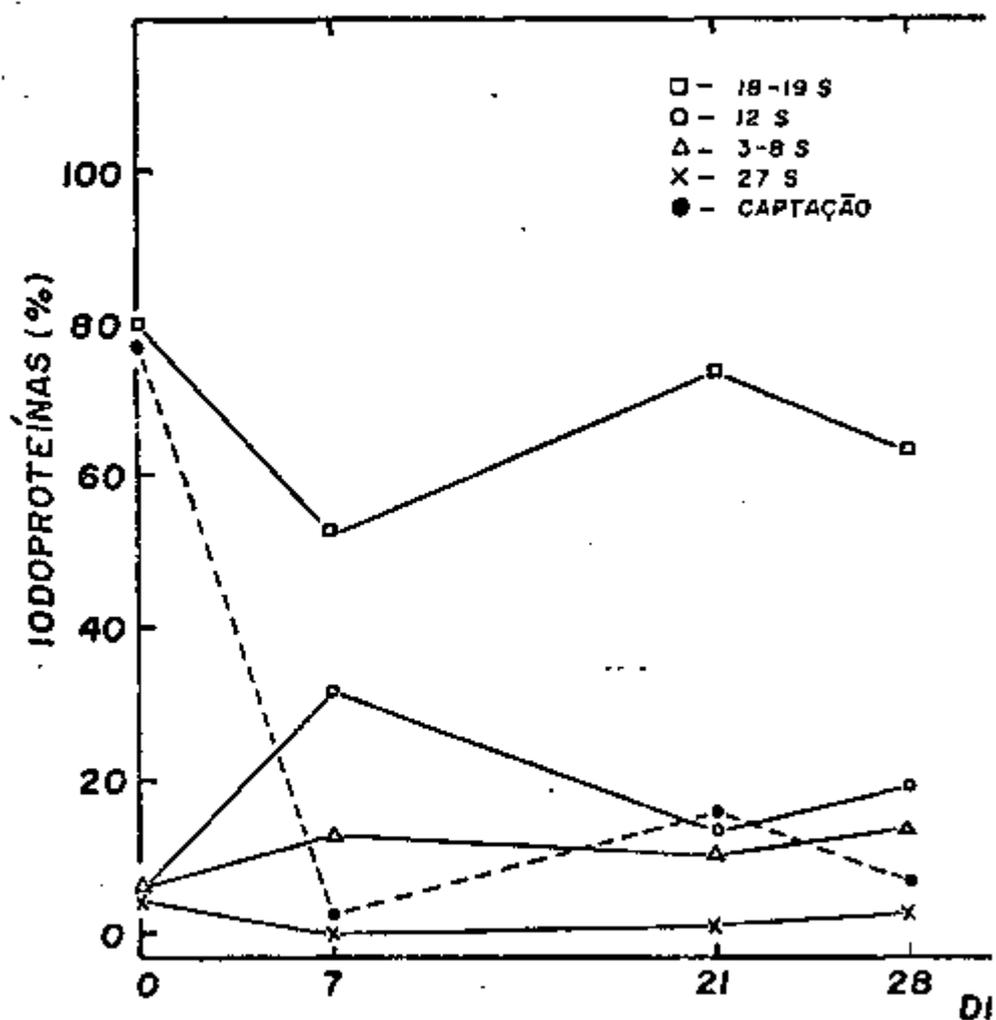


FIGURA 20. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis e de captação de ^{125}I em ratos tratados com KClO_4 . A figura mostra os níveis de captação de ^{125}I e as porcentagens relativas das io

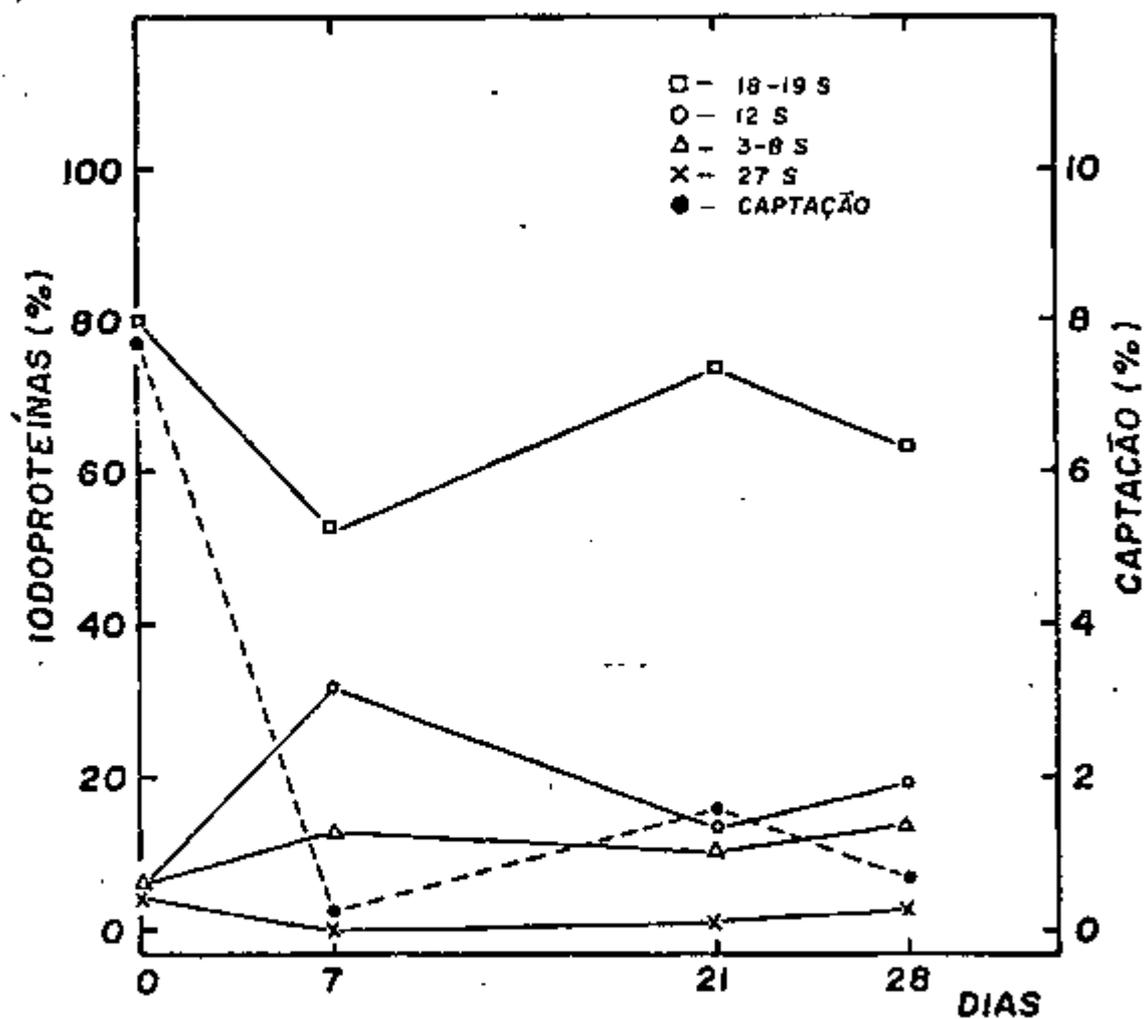


FIGURA 20. Porcentagens relativas das iodoproteínas solúveis da tireóide e captação de ^{125}I em ratos tratados com KClO_4 . A figura mostra os níveis de captação de ^{125}I e as porcentagens relativas das iodoproteínas da fração solúvel tireoidiana de ratos, nos quais foram administrados 10 mg de $\text{KClO}_4/100$ g de peso (i.p.) durante 7, 21 e 28 dias.

5. CONCLUSÕES

5.1 - Pêso da tireóide

Comparando-se os pêsos das tireóides de ratos (mg/100 de pêso) obtidas após a administração de PTU (3 mg/100 g de pêso) e de $KClO_4$ (10 mg/100 g de pêso) por 7, 21 e 28 dias concluiu-se que:

1) o lote de ratos que recebeu PTU apresentou hiperplasia glandular mais acentuada que aquele tratado por $KClO_4$. Essa diferença mostrou-se significativa nos dias 7, 21 e 28 após a administração ao nível de $P < 0,05$;

2) a hiperplasia glandular provocada pelo $KClO_4$ mostrou ser progressiva do 7º ao 28º dia;

3) o volume glandular dos animais que receberam PTU aumenta significativamente do 7º ao 21º dia. O incremento verificado do 21º para o 28º dia mostrou não ser estatisticamente significativo.

5.2 - Níveis de captação de ^{125}I

Como seria de se esperar houve decréscimo altamente significativo nos níveis de captação de ^{125}I tanto em animais que receberam PTU como em animais que foram submetidos à ação de $KClO_4$. Assim, verificou-se que a captação apresentada pelos animais que receberam PTU se apresenta com aproximadamente 5% do valor da captação dos lotes controles. Esses níveis de captação, entretanto, continuam a cair significantemente.

O nível de captação de ^{125}I sofreu maior decréscimo em ratos tratados por PTU do que nos tratados por $KClO_4$.

5.3 - Proteínas iodadas

Observando-se os resultados obtidos pela ultracentrifugação

5. CONCLUSÕES

5.1 - Peso da tireóide

Comparando-se os pesos das tireóides de ratos (mg/100 de peso) obtidas após a administração de PTU (3 mg/100 g de peso) e de $KClO_4$ (10 mg/100 g de peso) por 7, 21 e 28 dias concluiu-se que:

1) o lote de ratos que recebeu PTU apresentou hiperplasia glandular mais acentuada que aquele tratado por $KClO_4$. Essa diferença mostrou-se significativa nos dias 7, 21 e 28 após a administração ao nível de $P < 0,05$;

2) a hiperplasia glandular provocada pelo $KClO_4$ mostrou ser progressiva do 7º ao 28º dia;

3) o volume glandular dos animais que receberam PTU aumenta significativamente do 7º ao 21º dia. O incremento verificado do 21º para o 28º dia mostrou não ser estatisticamente significativo.

5.2 - Níveis de captação de ^{125}I

Como seria de se esperar houve decréscimo altamente significativo nos níveis de captação de ^{125}I tanto em animais que receberam PTU como em animais que foram submetidos à ação de $KClO_4$. Assim, verificou-se que a captação apresentada pelos animais que receberam PTU se apresenta com aproximadamente 5% do valor da captação dos lotes controles. Esses níveis de captação, entretanto, continuam a cair significantemente.

O nível de captação de ^{125}I sofreu maior decréscimo em ratos tratados por PTU do que nos tratados por $KClO_4$.

5.3 - Proteínas iodadas

Observando-se os resultados obtidos pela ultracentrifugação

em gradiente de sacarose, das iodoproteínas solúveis da tireóide, as seguintes conclusões podem ser feitas:

1) o bloqueio máximo na síntese de tireoglobulina ocorreu no lote ao qual foi administrado PTU por 7 dias. Com a manutenção da droga as tireóides obtidas no 21º e 28º dias de tratamento, mostraram ligeira tendência de aumento da fração 19S em relação aos animais tratados por apenas 7 dias;

2) nos animais que receberam PTU, a fração 3-8S sofre grande incremento no lote de 7 dias. Com o prolongamento do período de administração inicia-se decréscimo da referida fração mas que no 28º dia ainda se encontra, aproximadamente, 6 vezes maior do que nos animais controles;

3) a fração 12S que no 7º dia se acha, aproximadamente, 3 vezes superior ao encontrado no lote controle, ao 28º dia se encontra, aproximadamente, 6 vezes superior ao encontrado no lote controle;

4) a alteração provocada pelo $KClO_4$ nas porcentagens relativas das iodoproteínas no 7º dia de sua administração, tende a desaparecer completamente nos lotes seguintes (21 e 28 dias).

5.4 - Níveis de iodotironinas radioativas

Em todos os lotes de animais que receberam PTU não foi possível identificar-se iodotironinas radioativas circulantes, após administração de ^{125}I .

O $KClO_4$ provoca inicialmente uma queda na porcentagem de T_4 radioativos circulantes (lote de 7 dias) para depois atingir aos níveis normais nos lotes que receberam a droga por 21 e 28 dias.

em gradiente de sacarose, das iodoproteínas solúveis da tireóide, as seguintes conclusões podem ser feitas:

1) o bloqueio máximo na síntese de tireoglobulina ocorreu no lote ao qual foi administrado PTU por 7 dias. Com a manutenção da droga as tireóides obtidas no 21º e 28º dias de tratamento, mostraram ligeira tendência de aumento da fração 19S em relação aos animais tratados por apenas 7 dias;

2) nos animais que receberam PTU, a fração 3-8S sofre grande incremento no lote de 7 dias. Com o prolongamento do período de administração inicia-se decréscimo da referida fração mas que no 28º dia ainda se encontra, aproximadamente, 6 vezes maior do que nos animais controles;

3) a fração 12S que no 7º dia se acha, aproximadamente, 3 vezes superior ao encontrado no lote controle, ao 28º dia se encontra, aproximadamente, 6 vezes superior ao encontrado no lote controle;

4) a alteração provocada pelo $KClO_4$ nas porcentagens relativas das iodoproteínas no 7º dia de sua administração, tende a desaparecer completamente nos lotes seguintes (21 e 28 dias).

5.4 - Níveis de iodotironinas radioativas

Em todos os lotes de animais que receberam PTU não foi possível identificar-se iodotironinas radioativas circulantes, após administração de ^{125}I .

O $KClO_4$ provoca inicialmente uma queda na porcentagem de T_3 , T_4 radioativos circulantes (lote de 7 dias) para depois atingir aos níveis normais nos lotes que receberam a droga por 21 e 28 dias.

EXEMPLO DE

em gradiente de sacarose, das iodoproteínas solúveis da tireóide, as seguintes conclusões podem ser feitas:

1) o bloqueio máximo na síntese de tireoglobulina ocorreu no lote ao qual foi administrado PTU por 7 dias. Com a manutenção da droga as tireóides obtidas no 21º e 28º dias de tratamento, mostraram ligeira tendência de aumento da fração 19S em relação aos animais tratados por apenas 7 dias;

2) nos animais que receberam PTU, a fração 3-8S sofre grande incremento no lote de 7 dias. Com o prolongamento do período de administração inicia-se decréscimo da referida fração mas que no 28º dia ainda se encontra, aproximadamente, 6 vezes maior do que nos animais controles;

3) a fração 12S que no 7º dia se acha, aproximadamente, 3 vezes superior ao encontrado no lote-contrôle, ao 28º dia se encontra, aproximadamente, 6 vezes superior ao encontrado no lote contrôle;

4) a alteração provocada pelo $KClO_4$ nas porcentagens relativas das iodoproteínas no 7º dia de sua administração, tende a desaparecer completamente nos lotes seguintes (21 e 28 dias).

5.4 - Níveis de iodotironinas radioativas

Em todos os lotes de animais que receberam PTU não foi possível identificar-se iodotironinas radioativas circulantes, após administração de ^{125}I .

O $KClO_4$ provoca inicialmente uma queda na porcentagem de T_3 , T_4 radioativos circulantes (lote de 7 dias) para depois atingir aos níveis normais nos lotes que receberam a droga por 21 e 28 dias.

em gradiente de sacarose, das iodoproteínas solúveis da tireóide, as seguintes conclusões podem ser feitas:

1) o bloqueio máximo na síntese de tireoglobulina ocorreu no lote ao qual foi administrado PTU por 7 dias. Com a manutenção da droga as tireóides obtidas no 21º e 28º dias de tratamento, mostraram ligeira tendência de aumento da fração 19S em relação aos animais tratados por apenas 7 dias;

2) nos animais que receberam PTU, a fração 3-8S sofre grande incremento no lote de 7 dias. Com o prolongamento do período de administração inicia-se decréscimo da referida fração mas que no 28º dia ainda se encontra, aproximadamente, 6 vezes maior do que nos animais controles;

3) a fração 12S que no 7º dia se acha, aproximadamente, 3 vezes superior ao encontrado no lote-contrôle, ao 28º dia se encontra, aproximadamente, 6 vezes superior ao encontrado no lote contrôle;

4) a alteração provocada pelo $KClO_4$, nas porcentagens relativas das iodoproteínas no 7º dia de sua administração, tende a desaparecer completamente nos lotes seguintes (21 e 28 dias).

5.4 - Níveis de iodotironinas radioativas

Em todos os lotes de animais que receberam PTU não foi possível identificar-se iodotironinas radioativas circulantes, após administração de ^{125}I .

O $KClO_4$ provoca inicialmente uma queda na porcentagem de T_3 , T_4 radioativos circulantes (lote de 7 dias) para depois atingir aos níveis normais nos lotes que receberam a droga por 21 e 28 dias.

6. SUMÁRIO

Foram administradas, diariamente, drogas antitiro (PTU e $KClO_4$) em ratos para verificar sua ação sobre alguns fatores que caracterizam a função da glândula tireóide. Usou-se três lotes de animais que receberam, durante os mesmos períodos, solução fisiológica.

A administração foi feita durante períodos de testes de 7, 21 e 28 dias a diversos lotes de animais por via intraperitoneal. Incluiu-se um lote de 7 dias que recebeu as drogas antitiro por via oral.

Após o término de cada um destes períodos foi injetado intraperitonealmente, e decorridas 24 horas os animais foram sacrificados. Observaram-se os seguintes resultados: a) o nível de cálcio ^{125}I sofreu maior decréscimo no grupo tratado por PTU do que no grupo tratado por $KClO_4$; b) na análise do soro por gel de filtração, notou-se um deslocamento das iodotironinas radioativas no soro de animais tratados com PTU para depois atingir o nível dos animais que receberam $KClO_4$; c) na análise por ultracentrifugação em gradiente de sacarose da fração iodoprotéica solúvel tireóide verificou-se um grande incremento na fração 3-8S aos 7 dias de tratamento com PTU para depois sofrer um decréscimo mas não atingindo o nível dos animais que receberam $KClO_4$. A síntese da tireoglobulina quase que é totalmente bloqueada por PTU, prolongando o período de administração de PTU, a partir do dia 19S inicia um aumento atingindo 10% ao 28º dia. O componente 12S apresenta um incremento constante com administração de PTU. Nos lotes que receberam $KClO_4$, nota-se no início (lote de 7 dias) uma alteração na distribuição percentual das iodoproteínas com diminuição de 18-19S e aumento na fração 12S. Esta diminuição, no entanto, não se compara

6. SUMÁRIO

Foram administradas, diariamente, drogas antitireoidianas (PTU e $KClO_4$) em ratos para verificar sua ação sobre alguns dos parâmetros que caracterizam a função da glândula tireóide. Usou-se como controle lotes de animais que receberam, durante os mesmos períodos de tempo, solução fisiológica.

A administração foi feita durante períodos de tempo diferentes de 7, 21 e 28 dias a diversos lotes de animais por via intraperitoneal. Incluiu-se um lote de 7 dias que recebeu as drogas antitireoidianas por via oral.

Após o término de cada um destes períodos foi injetado $Na^{125}I$, intraperitonealmente, e decorridas 24 horas os animais foram sacrificados. Observaram-se os seguintes resultados: a) o nível de captação de ^{125}I sofreu maior decréscimo no grupo tratado por PTU do que por $KClO_4$; b) na análise do soro por gel filtração, notou-se um desaparecimento total das iodotironinas radioativas no soro de animais tratados com PTU e um decréscimo (no lote de 7 dias) para depois atingir o nível normal, nos animais que receberam $KClO_4$; c) na análise por ultracentrifugação em gradiente de sacarose da fração iodoprotéica solúvel tireoidiana, verificou-se um grande incremento na fração 3-8S aos 7 dias de tratamento com PTU para depois sofrer um decréscimo mas não atingindo o nível normal. A síntese da tireoglobulina quase que é totalmente bloqueada aos 7 dias e, prolongando o período de administração de PTU, a proporção de 19S inicia um aumento atingindo 10% ao 28º dia. O componente 12S sofre um incremento constante com administração de PTU. Nos lotes que receberam $KClO_4$, nota-se no início (lote de 7 dias) uma alteração na composição porcentual das iodoproteínas com diminuição de 18-19S e um incremento na fração 12S. Esta diminuição, no entanto, não se compara em magnitude com aquela observada pela administração de PTU. Prolongando-se a administração da droga ($KClO_4$) esta alteração volta aos níveis normais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alexander, N. M.
J. Biol. Chem. 234, 1530 (1959)
2. Alexander, W. D. and Wolf, J.
Current Topics in Thyroid Research, Proc. Intern. Thyroid
5th, Rome, 1965, edited by C. Cassano and M. Andreoli, New
Academic, 271 (1965)
3. Anbar, M.; Guttman, S. and Lewitus, Z.
Int. J. Appl. Rad. Isotopes 7, 87 (1959)
4. Astwood, E. B. and Bissell, A. . . .
Endocrinology 32, 282 (1944)
5. Bernstein, L. and Weatherall, M.
Statistic for Medical and other Biological Studentes
E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh and London (1952)
6. Cavaliere, R. R. and Searle, G. L.
Biochem. J. 102, 25c (1967)
7. Charlwood, P. A. ; Pitt-Rivers, R. and Schwartz, H. L.
Biochem. J. 116, 769 (1970)
8. De Combrughe, B.; Pitt-Rivers, R. and Edelhoeh, H.
J. Biol. Chem. 241, 2766 (1966)
9. DeGroot, L. J. and Carvalho, E.
J. Clin. Endocr. 20, 21 (1960)
10. Djurdjevic, Dj.; Jovanovic, M.; Kraincanic, M. and Sinadi:
Acta Endocr. (Kbh) Suppl. 138, 166 (1969)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alexander, N. M.
J. Biol. Chem. 234, 1530 (1959)
2. Alexander, W. D. and Wolf, J.
Current Topics in Thyroid Research, Proc. Intern. Thyroid Conf.,
5th, Rome, 1965, edited by C. Cassano and M. Andreoli, New York:
Academic, 271 (1965)
3. Anbar, M.; Guttman, S. and Lewitus, Z.
Int. J. Appl. Rad. Isotopes 7, 87 (1959)
4. Astwood, E. B. and Bissell, A. -- -
Endocrinology 32, 282 (1944)
5. Bernstein, L. and Weatherall, M.
Statistic for Medical and other Biological Studentes
E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh and London (1952)
6. Cavalieri, R. R. and Searle, G. L.
Biochem. J. 102, 25c (1967)
7. Charlwood, P. A. ; Pitt-Rivers, R. and Schwartz, H. L.
Biochem. J. 116, 769 (1970)
8. De Combrugghe, B.; Pitt-Rivers, R. and Edelhoch, H.
J. Biol. Chem. 241, 2766 (1966)
9. DeGroot, L. J. and Carvalho, E.
J. Clin. Endocr. 20, 21 (1960)
10. Djurdjevic, Dj.; Jovanovic, M.; Kraincanic, M. and Sinadinovic, J.
Acta Endocr. (Kbh) Suppl. 138, 166 (1969)

11. Deltour, G. H. and Bekaert, J.
Compt. Rend. Soc. Biol. 147, 388 (1953)
12. Edelhoch, H. and Lippoldt, R. E.
J. Biol. Chem. 235, 1335 (1960)
13. Edelhoch, H.
J. Biol. Chem. 235, 1326 (1960)
14. Edelhoch, H.
Recent Progr. Hormone Res. 21, 1 (1965)
15. Escobar, M. G. and Del Rey, E. F.
Endocrinology 71, 906 (1962)
16. Gassner, F. X.; Hopwood, M. L.; Herrold, E. A. and Plummer,
J. Clin. Endocr. 10, 1485 (1950)
17. Greer, M. A.; Whallion, J.; Yamada, T. and Iino, S.
Endocrinology 70, 650 (1962)
18. Guérios, M. F. M. e Cintra, A. B. U.
Rev. Assoc. Med. Brasil. 7, 296 (1961)
19. Halmi, N. S. and Spirtos, B. N.
Endocrinology 55, 613 (1954)
20. Herrera, E.; Del Rey, F. E. and Escobar, G. M.
Current Topics in Thyroid Research, Proc. Intern. Thyroid
5th, Rome, 1965, edited by C. Cassano and M. Andreoli, New
Academic, 259 (1965)

11. Deltour, G. H. and Bekaert, J.
Compt. Rend. Soc. Biol. 147, 388 (1953)
12. Edelhoch, H. and Lippoldt, R. E.
J. Biol. Chem. 235, 1335 (1960)
13. Edelhoch, H.
J. Biol. Chem. 235, 1326 (1960)
14. Edelhoch, H.
Recent Progr. Hormone Res. 21, 1 (1965)
15. Escobar, M. G. and Del Rey, E. F.
Endocrinology 71, 966 (1962)
16. Gassner, F. X.; Hopwood, M. L.; Herrold, E. A. and Plummer, A. J.
J. Clin. Endocr. 10, 1485 (1950)
17. Greer, M. A.; Whallon, J.; Yamada, T. and Iino, S.
Endocrinology 70, 650 (1962)
18. Guérios, M. F. M. e Cintra, A. B. U.
Rev. Assoc. Med. Brasil. 7, 296 (1961)
19. Halmi, N. S. and Spirtos, B. N.
Endocrinology 55, 613 (1954)
20. Herrera, E.; Del Rey, F. E. and Escobar, G. M.
Current Topics in Thyroid Research, Proc. Intern. Thyroid Conf.,
5th, Rome, 1965, edited by C. Cassano and M. Andreoli, New York:
Academic, 259 (1965)
21. Herscovics, A.
Biochem. J. 112, 709 (1969)

22. Hershman, J. M. and VanMiddlesworth, L.
Endocrinology 71, 94 (1962)
23. Jones, J. E. and Schultz, J. S.
J. Clin. Endocr. 27, 877 (1967)
24. Jones, S. L. and VanMiddlesworth, L.
Endocrinology 67, 855 (1960)
25. Lang, S. and Premachandra, B. M.
Amer. J. Physiol. 20, 133 (1963)
26. Lissitzky, S.; Rolland, A. B.; Reynaud, J.; Savariz, J. and
Europ. J. Biochem. 4, 464 (1968)
27. Lissitzky, S.; Rolland, M. and Bergot, J.
Biochem. Biophys. Acta 111, 543 (1965)
28. Lissitzky, S.; Roques, M.; Torresani, M.; Simon, J. and Bou
Biochem. Biophys. Res. Commun. 16, 249 (1964)
29. Lissitzky, S.; Roques, M.; Torresani, J. and Simon, C.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 47, 1999 (1965)
30. Mackenzie, J. M.
Endocrinology 63, 372 (1958)
31. Martín, R. G. and Apés, B. N.
J. Biol. Chem. 236, 1372 (1961)
32. Mayberry, W. E. and Astwood, E. B.
J. Biol. Chem. 235, 2977 (1960)
33. Nicolau, W.; Luthold, L. e Ulhôa Cintra, A. B.

22. Hershman, J. M. and VanMiddlesworth, L.
Endocrinology 71, 94 (1962)
23. Jones, J. E. and Schultz, J. S.
J. Clin. Endocr. 27, 877 (1967)
24. Jones, S. L. and VanMiddlesworth, L.
Endocrinology 67, 855 (1960)
25. Lang, S. and Premachandra, B. M.
Amer. J. Physiol. 20, 133 (1963)
26. Lissitzky, S.; Rolland, A. B.; Reynaud, J.; Savarz, J. and Lasry, S.
Europ. J. Biochem. 4, 464 (1968)
27. Lissitzky, S.; Rolland, M. and Bergot, J.
Biochem. Biophys. Acta 111, 543 (1965)
28. Lissitzky, S.; Roques, M.; Torresani, M.; Simon, J. and Bauchillox, S.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 16, 249 (1964)
29. Lissitzky, S.; Roques, M.; Torresani, J. and Simon, C.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 47, 1999 (1965)
30. Mackenzie, J. M.
Endocrinology 63, 372 (1958)
31. Martin, R. G. and Amés, B. N.
J. Biol. Chem. 236, 1372 (1961)
32. Mayberry, W. E. and Astwood, E. B.
J. Biol. Chem. 235, 2977 (1960)
33. Nicoláu, W.; Luthold, L. e Ulhôa Cintra, A. B.
Rev. Paul. Med. 56, 471 (1960)

34. Nuñez, J.; Mauchamp, J.; Macchia, V. and Roche, J.
Biochem. Biophys. Acta 107, 247 (1965)
35. Perelmutter, L.; Watanabe, H. and Stephenson, N. R.
Can. J. Biochem. 43, 399 (1965)
36. Pierce, J. G.; Ravitch, A. B.; Brown, D. N. and Stanley, P. G.
Biochem. Biophys. Acta 111, 247 (1965)
37. Pitt-Rivers, R. V.
Biochem. Biophys. Acta 2, 311 (1948)
38. Pastan, I.
Endocrinology 68, 924 (1961)
39. Richards, J. B. and Ingbar, S. H.
Endocrinology 65, 198 (1959)
40. Robbins, J. and Rall, J. E.
Endocrinology 64, 37 (1959)
41. Robbins, J.; Wolf, J. and Rall, J. E.
+ Endocrinology 64, 12 (1959)
42. Roche, R.; Michel, O.; Michel, G. H.; Deltour, G. H. and Lissitzky,
Compt. Rend. Soc. Biol. 144, 917 (1950)
43. Salvatore, G.; Sena, L.; Viscidi, E. and Salvatore, M.
Current Topics in Thyroid Research, Proc. Intern. Thyroid Conf.
5th, Rome, 1965, edited by C. Cassano and M. Andreoli, New York:
Academic, 193 (1965)
44. Salvatore, G.; Vecchio, G.; Salvatore, M.; Cahmann, H. J. and
Robbins, J.
J. Biol. Chem. 240, 2935 (1965)

34. Nuñez, J.; Mauchamp, J.; Macchia, V. and Roche, J.
Biochem. Biophys. Acta 107, 247 (1965)
35. Perelmutter, L.; Watanabe, H. and Stephenson, N. R.
Can. J. Biochem. 43, 399 (1965)
36. Pierce, J. G.; Ravitch, A. B.; Brown, D. N. and Stanley, P. G.
Biochem. Biophys. Acta 111, 247 (1965)
37. Pitt-Rivers, R. V.
Biochem. Biophys. Acta 2, 311 (1948)
38. Pastan, I.
Endocrinology 68, 924 (1961)
39. Richards, J. B. and Ingbar, S. H.
Endocrinology 65, 198 (1959)
40. Robbins, J. and Rall, J. E.
Endocrinology 64, 37 (1959)
41. Robbins, J.; Wolf, J. and Rall, J. E.
Endocrinology 64, 12 (1959)
42. Roche, R.; Michel, O.; Michel, G. H.; Deltour, G. H. and Lissitzky, S.
Compt. Rend. Soc. Biol. 144, 917 (1950)
43. Salvatore, G.; Sena, L.; Viscidi, E. and Salvatore, M.
Current Topics in Thyroid Research, Proc. Intern. Thyroid Conf.
5th, Rome, 1965, edited by C. Cassano and M. Andreoli, New York:
Academic, 193 (1965)
44. Salvatore, G.; Vecchio, G.; Salvatore, M.; Cahmann, H. J. and
Robbins, J.
J. Biol. Chem. 240, 2935 (1965)

45. Seed, R. W. and Goldberg, I. H.
J. Biol. Chem. 240, 764 (1965)
46. Sellers, E. A. and Schönbaum
Acta Endocr. (Kbh.) 49, 319 (1965)
47. Sellin, H. G. and Goldberg, I. H.
J. Biol. Chem. 240, 774 (1965)
48. Shulman, J.; Rose, N. R. and Witebsky, E.
Federation Proc. 16, 433 (1957)
49. Sinadinovic, J.; Kraincanic, M.; Jovanovic, M. and Djurdjevic, Dj.
Acta Endocr. (Kbl.) Suppl. 138, 167 (1969)
50. Singerland, D. W.; Grahan, D. E.; Joseph, K.; Mulvey, P.F.; Trakos, A
and Yamazaki, E.
Endocrinology 65, 178 (1959)
51. Spiro, R. G. and Spiro, M. J.
Current Topics in Thyroid Research, Proc. Intern. Thyroid Conf.,
5th, Rome, 1965, edited by C. Cassano and M. Andreoli, New York:
Academic, 157 (1965)
52. Stanbury, J. B. and Wyngaarden, J. B.
Metabolism 1, 533 (1952)
53. Tanabe, Y.; Komiyama, T.; Kubota, D. and Tamaki, Y.
Gen. Comp. Endocr. 15, 60 (1965)
54. Tastaldi, H.
unpublished

45. Sead, R. W. and Goldberg, I. H.
J. Biol. Chem. 240, 764 (1965)
46. Sellers, E. A. and Schönbaum
Acta Endocr. (Kbh.) 49, 319 (1965)
47. Sellin, H. G. and Goldberg, I. H.
J. Biol. Chem. 240, 774 (1965)
48. Shulman, J.; Rose, N. R. and Witebsky, E.
Federation Proc. 16, 433 (1957)
49. Sinadinovic, J.; Kraincanic, M.; Jovanovic, M. and Djurdjevic, Dj.
Acta Endocr. (Kbl.) Suppl. 138, 167 (1969)
50. Singerland, D. W.; Graham, D. E.; Joseph, K.; Mulvey, P.F.; Trakos, A.
and Yamazaki, E.
Endocrinology 65, 178 (1959)
51. Spiro, R. G. and Spiro, M. J.
Current Topics in Thyroid Research, Proc. Intern. Thyroid Conf.,
5th, Rome, 1965, edited by C. Cassano and M. Andreoli, New York:
Academic, 157 (1965)
52. Stanbury, J. B. and Wyngaarden, J. B.
Metabolism 1, 533 (1952)
53. Tanabe, Y.; Komiyama, T.; Kubota, D. and Tamaki, Y.
Gen. Comp. Endocr. 15, 60 (1965)
54. Tastaldi, H.
Práticas de Química Biológica, 2, 158 (1961) 6a. Edição
55. Thomson, J. A. and Goldberg, I. H.
Endocrinology 82, 805 (1968)

56. Vecchio, G.; Edelhoeh, H.; Robbins, J.† and Weathers, B.
Biochemistry 5, 2617 (1966)
57. Vecchio, G.; Salvatore, M. and Salvatore, G.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 25, 402 (1966)
58. Wyngaarden, J. B.; Wright, B. N. and Ways, P.
Endocrinology 50, 537 (1952)
59. Yamada, T. and Schichijo, K.
Endocrinology 70, 314 (1962)

56. Vecchio, G.; Edelhoeh, H.; Robbins, J.† and Weathers, B.
Biochemistry 5, 2617 (1966)
57. Vecchio, G.; Salvatore, M. and Salvatore, G.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 25, 402 (1966)
58. Wyngaarden, J. B.; Wright, B. N. and Ways, P.
Endocrinology 50, 537 (1952)
59. Yamada, T. and Schichijo, K.
Endocrinology 70, 314 (1962)

APÊNDICE

Este Apêndice contém os dados individuais obtidos para cada rato nas diversas experiências realizadas e que foram sumarizadas e analisadas no decorrer da apresentação do texto.

TABELA A-I

Pêso das tireóides (mg/100 g de pêso) de ratos tratados com $KClO_4$ ou PTU durante 7 dias.*

Rato nº	L O T E S		
	Contrôle (mg de tireóide/100 g de pêso)	$KClO_4$ (mg de tireóide/100 g de pêso)	PTU (mg de tireóide/100 g de pêso)
1	6,28	6,98	14,82
2	5,35	11,45	14,10
3	6,82	10,31*	16,06
4	8,00	6,17	19,30
5	4,86	9,11	14,46
6	5,08	9,58	15,15
7	7,10	9,53	14,65
8	6,43	8,71	14,78
9	6,46	13,11	17,25
10	5,61	7,44	16,56
11	7,51	8,89	17,08
12	7,63	8,84	14,82
13	7,24	9,36	15,63
Média	6,49	9,19	15,74
*S**	±1,01	±1,81	±1,66

*Pêso das tireóides dos ratos contrôles e dos ratos alimentados com dieta contendo 1,25% de $KClO_4$ ou 0,02% de PTU, durante 7 dias.

** Searia Padrão

TABELA A-II

Pêso das tireóides (mg/100 g de pêso) de ratos tratados com $KClO_4$ ou PTU durante 7 dias.*

Rato nº	L O T E S		
	Contrôle (mg de tireóide/100 g de pêso)	$KClO_4$ (mg de tireóide/100 g de pêso)	PTU (mg de tireóide/100 g de pêso)
1	7,45	15,85	15,26
2	8,02	12,27	12,41
3	9,68	12,05	18,77
4	5,88	12,01	10,72
5	7,15	12,09	10,75
6	6,04	10,55	17,20
7	6,22	10,81	18,30
8	5,47	12,82	13,71
9	6,17	9,85	22,79
10	6,08	10,81	12,89
11	8,68	10,36	17,40
12	7,48	10,02	20,62
13	-	9,79	17,08
Média	7,02	11,48	15,99
±S	±1,28	±1,66	±3,75

*Pêso das tireóides (mg/100 g de pêso) de ratos contrôles e de ratos nos quais foram administrados (i.p.) 10 mg de $KClO_4$ /100 g de pêso ou 3 mg de PTU/100 g de pêso, durante 7 dias.

TABELA A-III

Pêso das tireóides (mg/100 g de pêso) de ratos tratados com $KClO_4$ ou PTU durante 21 dias.*

Rato nº	L O T E S		
	Contrôle (mg de tireóide/100 g de pêso)	$KClO_4$ (mg de tireóide/100 g de pêso)	PTU (mg de tireóide/100 g de pêso)
1	8,09	9,94	28,35
2	6,27	13,59	18,64
3	6,75	13,93	24,20
4	8,11	18,44	18,09
5	7,48	9,95	20,89
6	8,01	9,52	17,86
7	6,31	11,55	21,29
8	8,12	11,73	23,71
9	5,12	13,61	21,11
10	7,57	12,71	16,60
11	5,14	11,51	-
12	4,85	9,93	-
Média	6,82	12,20	21,07
±S	±1,25	±2,51	±3,57

* Pêso das tireóides de ratos contrôles e de ratos nos quais foram administrados (i.p.) 10 mg de $KClO_4$ /100 g de pêso ou 3 mg de PTU/100 g de pêso. durante 21 dias.

TABELA A-IV

Pêso das tireóides (mg/100 g de pêso) de ratos tratados com $KClO_4$ ou PTU durante 28 dias.*

Rato nº	L O T E S		
	Contrôle (mg de tireóide/100 g de pêso)	$KClO_4$ (mg de tireóide/100 g de pêso)	PTU (mg de tireóide/100 g de pêso)
1	7,10	16,17	23,08
2	7,85	13,51	18,04
3	7,77	14,85	24,55
4	7,81	15,60	19,81
5	7,99	13,58	21,17
6	7,97	11,33	16,75
7	9,22	10,56	27,98
8	6,11	10,65	23,59
9	7,69	17,92	23,48
10	9,21	10,52	26,47
11	6,56	19,12	25,20
12	6,69	16,85	15,06
13	-	11,51	23,93
Média	7,66	14,01	22,31
±S	±0,95	±2,97	±3,89

*Pêso das tireóides (mg/100 g de pêso) de ratos contrôles e de ratos nos quais foram administrados (i.p.) 10 mg de $KClO_4$ /100 g de pêso ou 3 mg de PTU/100 g de pêso durante 28 dias.

TABELA A-V

Níveis de captação de ^{125}I das tireóides de ratos tratados com KClO_4 ou PTU durante 7 dias.*

Rato nº	L O T E S		
	Contrôle captação de ^{125}I (%)	KClO_4 captação de ^{125}I (%)	PTU captação de ^{125}I (%)
1	8,78	0,06	0,23
2	8,62	0,05	0,33
3	8,91	0,07	0,34
4	8,69	0,06	0,38
5	8,78	0,06	0,32
6	8,90	0,05	0,16
7	8,74	0,07	0,41
8	8,18	0,05	0,33
9	8,87	0,10	0,34
10	8,97	0,05	0,36
11	8,70	0,06	0,31
12	8,74	0,13	0,27
13	8,84	0,10	0,22
Média	8,74	0,07	0,30
±S	±0,18	±0,02	±0,02

*A tabela mostra os níveis de captação tireoidiana de ^{125}I , 24 horas após a administração (i.p.) de 40 μCi de ^{125}I /100 g de peso, em ratos controles e em ratos alimentados com dieta contendo 1,25% de KClO_4 ou 0,02% de PTU durante 7 dias.

TABELA A-VI

Níveis de captação de ^{125}I das tireóides de ratos tratados com KClO_4 ou PTU durante 7 dias. *

Rato nº	L O T E S		
	Contrôle captação de ^{125}I (%)	KClO_4 captação de ^{125}I (%)	PTU captação de ^{125}I (%)
1	8,57	0,70	0,24
2	8,12	0,71	0,42
3	8,60	0,22	0,77
4	7,88	0,22	0,29
5	6,99	0,34	0,21
6	7,79	0,30	0,20
7	8,46	0,20	0,75
8	4,46	0,05	0,31
9	7,27	0,11	0,61
10	8,04	0,14	0,29
11	9,05	0,15	0,62
12	7,83	0,15	0,40
13	-	0,10	0,44
Média	7,75	0,26	0,42
±S	±1,13	±0,21	±0,19

*A tabela mostra os níveis de captação tireoidiana de ^{125}I , 24 horas após a administração (i.p.) de 40 μCi de ^{125}I /100 g de peso, em ratos controles e em ratos nos quais foram administrados, intraperitonealmente, 10 mg de KClO_4 /100 g de peso ou 3 mg de PTU/100 g de peso, durante 7 dias.

TABELA A-VII

Níveis de captação de ^{125}I das tireóides de ratos tratados com KClO_4 ou PTU durante 21 dias.*

Rato nº	L O T E S	
	KClO_4 captação de ^{125}I (%)	PTU captação de ^{125}I (%)
1	0,24	0,11
2	1,98	0,26
3	1,05	0,22
4	1,80	0,21
5	1,42	0,15
6	0,55	0,14
7	1,81	0,27
8	1,75	0,47
9	1,54	0,35
10	1,90	0,43
11	3,38	-
12	3,35	-
Média	1,59	0,26
±S	±0,90	±0,12

*A tabela mostra os níveis da captação tireoidiana de ^{125}I , 24 horas após a administração (i.p.) de 40 μCi de ^{125}I /100 g de peso, em ratos nos quais foram administrados, intraperitonealmente, 10 mg de KClO_4 /100 g de peso ou 3 mg de PTU/100 g de peso, durante 21 dias.

TABELA A-VIII

Níveis de captação de ^{125}I das tireóides de ratos tratados com KClO_4 ou PTU durante 28 dias.*

Rato nº	L O T E S	
	KClO_4 captação de ^{125}I (%)	PTU captação de ^{125}I (%)
1	0,94	0,53
2	0,54	0,20
3	0,50	0,05
4	0,95	0,19
5	0,77	0,14
6	0,92	0,23
7	0,73	0,26
8	0,54	0,49
9	1,53	0,14
10	0,40	0,22
11	0,48	0,38
12	0,68	0,13
13	0,01	0,21
Média	0,69	0,24
±S	±0,36	±0,10

*A tabela mostra os níveis de captação tireoidiana de ^{125}I , 24 horas após a administração (i.p.) de 40 μCi de $^{125}\text{I}/100$ g de peso, em ratos nos quais foram administrados, intraperitonealmente, 10 mg de $\text{KClO}_4/100$ g de peso ou 3 mg de PTU/100 g de peso, durante 28 dias.

TABELA A-IX

Iodemia Protéica de ratos tratados com $KClO_4$ ou PTU durante 7 dias.*

Rato nº	Iodemia Protéica ($\mu\text{g}/100$ ml de soro)					
	L O T E S					
	Contrôle	$KClO_4$		PTU		
		via de administração		via de administração		
	oral	i.p.	oral	i.p.		
1	4,2	2,2	2,2	4,4	3,0	2,8
2	3,6	2,6	2,2	4,4	1,8	2,6
3	4,2	2,6	2,4	4,4	4,6	3,6
4	6,0	2,6	3,6	3,2	3,8	3,2
5	4,4	2,6	4,6	3,6	3,6	3,2
6	3,4	3,0	3,6	3,6	3,8	3,2
7	-	2,6	3,0	2,0	1,0	2,4
8	1,8	2,6	2,4	3,6	2,2	4,0
9	3,2	3,2	2,0	3,0	2,6	3,6
10	1,8	2,6	2,2	4,2	3,0	2,8
11	3,2	3,0	2,6	2,4	3,0	3,8
12	3,6	1,4	3,6	1,4	3,6	3,6
13	4,4	-	2,0	3,2	3,6	3,6
Média	3,1		3,0	3,3	3,0	3,2
$\pm S$	$\pm 1,0$		$\pm 0,7$	$\pm 0,9$	$\pm 0,3$	$\pm 0,5$

*A tabela mostra os valores de iodemia protéica ($\mu\text{g}/100$ ml de soro) de ratos controles e de ratos que receberam $KClO_4$ ou PTU, durante 7 dias, por diferentes vias. O método utilizado para essa determinação foi o de Barker modificado por Nicolau e colaboradores.

TABELA A-IX

Iodemia Protéica de ratos tratados com $KClO_4$ ou PTU durante 7 dias.*

Rato nº	Iodemia Protéica ($\mu\text{g}/100$ ml de soro)					
	L O T E S					
	Contrôle	$KClO_4$		PTU		
		via de administração		via de administração		
	oral	i.p.	oral	i.p.		
1	4,2	2,2	2,2	4,4	3,0	2,8
2	3,6	2,6	2,2	4,4	1,8	2,6
3	4,2	2,6	2,4	4,4	4,6	3,6
4	6,0	2,6	3,6	3,2	3,8	3,2
5	4,4	2,6	4,6	3,6	3,6	3,2
6	3,4	3,0	3,6	3,6	3,8	3,2
7	-	2,6	3,0	2,0	1,0	2,4
8	1,8	2,6	2,4	3,6	2,2	4,0
9	3,2	3,2	2,0	3,0	2,6	3,6
10	1,8	2,6	2,2	4,2	3,0	2,8
11	3,2	3,0	2,6	2,4	3,0	3,8
12	3,6	1,4	3,6	1,4	3,6	3,6
13	4,4	-	2,0	3,2	3,6	3,6
Média	3,1		3,0	3,3	3,0	3,2
$\pm S$	$\pm 1,0$		$\pm 0,7$	$\pm 0,9$	$\pm 0,3$	$\pm 0,5$

*A tabela mostra os valores de iodemia protéica ($\mu\text{g}/100$ ml de soro) de ratos contrôles e de ratos que receberam $KClO_4$ ou PTU, durante 7 dias, por diferentes vias. O método utilizado para essa determinação foi o de Barker modificado por Nicolau e colaboradores.